

PCTEP 00/109671  
**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP0019671



4

REC'D 14 NOV 2000
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

100 28 575.9

Anmeldetag:

14. Juni 2000

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Integrinliganden

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Oktober 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*Weber*

*Wenner*

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

M 03 · 12 · 00

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

10 L ein Strukturelement der Formel I<sub>L</sub>

-U-T I<sub>L</sub>

wobei

15

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolyseisbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

20

-U- -(X<sub>L</sub>)<sub>a</sub>-(CR<sub>L</sub><sup>1</sup>R<sub>L</sub><sup>2</sup>)<sub>b</sub>-, -CR<sub>L</sub><sup>1</sup>=CR<sub>L</sub><sup>2</sup>-, Ethinylen oder =CR<sub>L</sub><sup>1</sup>- bedeuten, wobei

25 a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

25

X<sub>L</sub> CR<sub>L</sub><sup>3</sup>R<sub>L</sub><sup>4</sup>, NR<sub>L</sub><sup>5</sup>, Sauerstoff oder Schwefel,

R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup>, R<sub>L</sub><sup>4</sup>

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR<sub>L</sub><sup>6</sup>R<sub>L</sub><sup>7</sup>, -CO-NH<sub>2</sub>, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- Cycloalkyl-, -CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen-T, C<sub>2</sub>-Alkenylen-T oder C<sub>2</sub>-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-

35

einander zwei Reste R<sub>L</sub><sup>1</sup> und R<sub>L</sub><sup>2</sup> oder R<sub>L</sub><sup>3</sup> und R<sub>L</sub><sup>4</sup> oder gegebenenfalls R<sub>L</sub><sup>1</sup> und R<sub>L</sub><sup>3</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

40

45

$R_L^5$ ,  $R_L^6$ ,  $R_L^7$

5

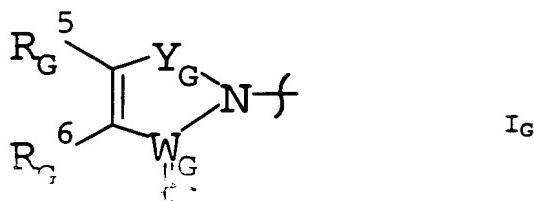
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-,  $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  $CO$ -Alkylen-Arylrest,

10

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub>

15



20

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

25

$Y_G$   $CO$ ,  $CS$ ,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ ,

30

$R_G^2$  Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder  $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-,  $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder  $-O$ -Alkylen-Arylrest,

35

$R_G^3$ ,  $R_G^4$   
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal  $-O-CH_2-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-O-$  oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest,

40

$R_G^5$  und  $R_G^6$

45

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten,

anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

5

wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

10

Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Acyl, -SO<sub>2</sub>-Acyl oder -SO-Aryl

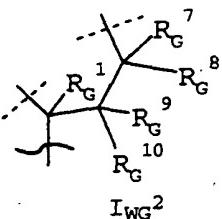
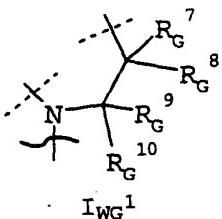
15

20

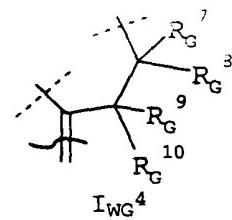
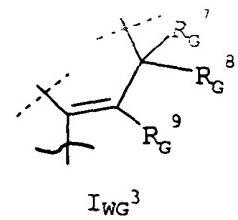
auswählt,

W<sub>G</sub> ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I<sub>WG</sub><sup>1</sup> bis I<sub>WG</sub><sup>4</sup>,

25



30



35

R<sub>G</sub><sup>1</sup> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,

40

45

4

$R_G^7$ ,  $R_G^8$ ,  $R_G^9$ ,  $R_G^{10}$   
 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe,  
 -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten,  
 gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -  
 Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $C_3$ - $C_7$ -Heterocycloalkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alky-  
 len- $C_3$ - $C_7$ -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder  
 unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $OR_G^{11}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-CO- $OR_G^{11}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-  
 $O$ -CO- $R_G^{11}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-CO- $R_G^{11}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-SO<sub>2</sub>-  
 $NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-O-CO-  
 $NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$  oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $SR_G^{11}$ ,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-SO- $R_G^{11}$ , einen Rest -S- $R_G^{11}$ , -O- $R_G^{11}$ ,  
 -SO- $R_G^{11}$ , -SO<sub>2</sub>- $R_G^{11}$ , -CO- $OR_G^{11}$ , -O-CO- $R_G^{11}$ , -O-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  
 $-SO_2$ - $NR_G^{12}R_G^{13}$ , -CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$ , - $NR_G^{12}R_G^{13}$  oder CO- $R_G^{11}$ , einen  
 gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-,  
 Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils  
 unabhängig voneinander zwei Reste  $R_G^7$  und  $R_G^9$  oder  $R_G^8$  und  
 $R_G^{10}$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  oder  $R_G^9$  und  $R_G^{10}$  zusammen einen, ge-  
 gebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättig-  
 ten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus  
 oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus  
 der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen ent-  
 halten kann,

$R_G^{11}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
 gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -  
 Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl-,  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  
 mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylen-  
 rest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-,  
 Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,  
 $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
 Arylalkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -  
 Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

$R_G^{12}$ ,  $R_G^{13}$   
 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_8$ -  
 Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl-,  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen-  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder  
 Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substi-  
 tuierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,  
 Hetaryl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen- $C_3$ - $C_7$ -Cyclo-  
 alkyl-, Arylalkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,  
 oder einen Rest - $SO_2$ - $R_G^{11}$ , -CO- $OR_G^{11}$ , -CO- $NR_G^{11}RG^{11}$ \* oder

-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup> oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> bilden zusammen  
einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

5

R<sub>G</sub><sup>11\*</sup> einen von R<sub>G</sub><sup>11</sup> unabhängigen Rest R<sub>G</sub><sup>11</sup>

bedeuten,

- 10 B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und cautomeren Formen.

- 20 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I<sub>B</sub>

25

A-E

bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

30

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

35

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

40

oder

45

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die

6

100.00.00.00

Kohlenstoffe substituiert sein können,  
mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt  
aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten  
ist,

5

ein Rest



10

wobei

15

$Z_A^1$  Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituierter Stickstoff und

$Z_A^2$  gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff  
oder Schwefel

20

bedeuten,

oder ein Rest



25

wobei

30

$R_A^{18}$ ,  $R_A^{19}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 $C_1-C_9$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_1-C_5$ -  
Alkylen- $C_1-C_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylamino-

35

alkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen,  
gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocyclo-  
alkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,  $C_3-C_7$ -Cyclo-  
alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Arylalkyl-,  
 $C_1-C_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen-

40

Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen  
Rest  $-SO_2-R_G^{11}$ ,  $-CO-OR_G^{11}$ ,  $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$  oder  $-CO-R_G^{11}$

bedeuten,

45

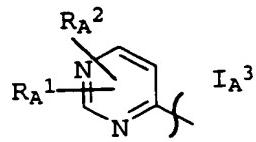
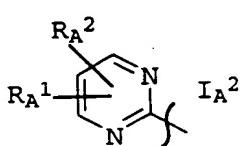
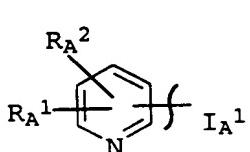
und

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes E 3 bis 14 beträgt.

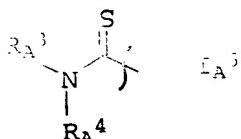
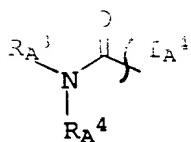
5

3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man als Strukturelement A ein Strukturelement, ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln  $I_A^1$  bis  $I_A^{18}$  verwendet,

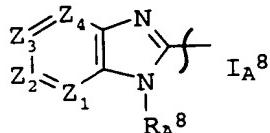
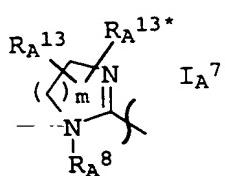
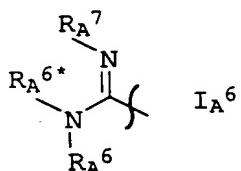
10



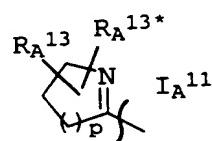
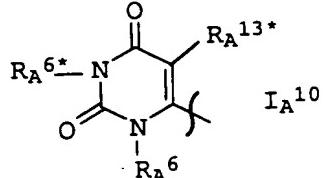
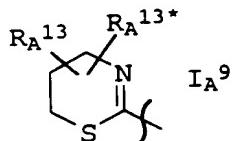
15



20

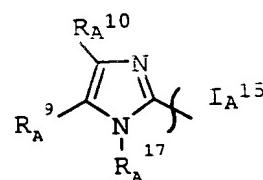
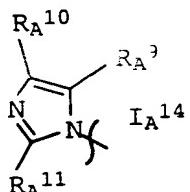
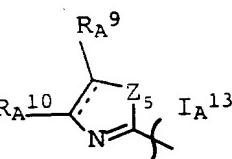
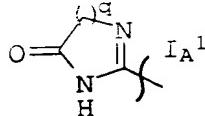


25

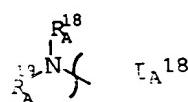
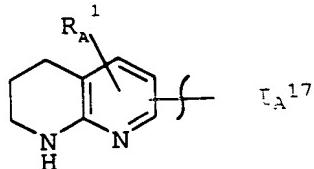
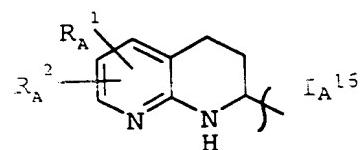


30

35



40



45

M 00 · 11 · 00

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

5

 $R_A^{11}, R_A^{12}$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,  
 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
 substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder  
 einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,  
 Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder  
 einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>  
 oder SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder beide Reste R<sub>A</sub><sup>1</sup> und R<sub>A</sub><sup>2</sup> zusammen  
 einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder  
 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus  
 oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt  
 aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

10

 $R_A^{13}, R_A^{13*}$ 

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,  
 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
 substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls  
 substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
 alkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>,  
 NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>,

20

wobei

25

R<sub>A</sub><sup>14</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
 gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Alkylen-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyrest oder einen  
 gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
 Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

30

 $R_A^{15}, R_A^{16}$ ,

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
 COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-,  
 COO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-  
 Aryl-, CO-NH-Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest  
 oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
 alkyl-, Aryl-, CO-Aryl-, CO-NH-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl,  
 Hetaryl-, CO-NH-Hetaryl-, oder CO-Hetarylrest  
 bedeuten,

40

45

$R_A^3, R_A^4$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff,  $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ ,  
 oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8gliedrigen,  
 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Hetero-  
 cyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder ver-  
 schiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei  
 der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem  
 Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter,  
 gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus  
 ankondensiert sein kann,

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

15

j 0 oder 1,

20

$X_A$   $-CO-$ ,  $-CO-N(R_X)$ ,  $-N(R_X^1)-CO-$ ,  $-N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-$ ,  
 $-N(R_X^1)-CO-O-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-N(R_X^1)-$ ,  $-SO_2-O-$ ,  
 $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-O-CO-N(R_X^1)-$ ,  $-N(R_X^1)-$  oder  
 $-N(R_X^1)-SO_2-$ ,

25

$R_A^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
 gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen  
 gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituier-  
 ten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest oder einen  
 mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten  
 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder  
 ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei ver-  
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten  
 kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest,  
 wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,  
 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo-  
 cyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-

30

35

40

45

schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten  
 kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls  
 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,  
 gegebenenfalls substituierter, gesättigter, unge-  
 sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert  
 sein kann, oder der Rest  $R_A^{12}$  bildet zusammen mit  $R_X^1$   
 oder  $R_X^{1*}$  einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
 Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere  
 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N  
 enthalten kann,

M 00 . M 00

 $R_X^1, R_X^{1*}$ 

- unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,

10

 $R_A^6, R_A^{6*}$ 

- Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-Element  $R_A^5$  beide Reste  $R_A^5$  und  $R_A^{5*}$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

20

- $R_A^7$  Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^7$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

- $R_A^8$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

40

- $R_A^9, R_A^{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-

45

- alkylrest oder einen Rest  $\text{CO-O-R}_A^{14}$ ,  $\text{O-R}_A^{14}$ ,  $\text{S-R}_A^{14}$ , ...  
 $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,  $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  oder  $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ , oder beide Reste  
5  $\text{R}_A^9$  und  $\text{R}_A^{10}$  zusammen in Strukturelement  $\text{I}_A^{14}$  einen 5 bis 7  
gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen  
Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-  
schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten  
kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder  
verschiedenen Resten substituiert ist,
- 10  $\text{R}_A^{11}$  Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unver-  
zweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest  
oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Aryl-  
alkyl-, Hetaryl-,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest  
 $\text{CO-O-R}_A^{14}$ ,  $\text{O-R}_A^{14}$ ,  $\text{S-R}_A^{14}$ ,  $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,  $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  oder  
15  $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,
- 20  $\text{R}_A^{17}$  Wasserstoff oder in Strukturelement  $\text{I}_A^{16}$  beide Reste  $\text{R}_A^9$   
und  $\text{R}_A^{17}$  zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten,  
ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätz-  
lich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder  
gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenen-  
falls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten  
substituiert ist,
- 25  $\text{R}_A^{18}$ ,  $\text{R}_A^{19}$   
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -  
Alkyl-,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkinyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylen-  
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder  
Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substi-  
tuierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,  
Hetaryl,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
alkyl-, Arylalkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-,  
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylenrest,  
35 oder einen Rest  $-\text{SO}_2\text{-R}_G^4$ ,  $-\text{CO-OR}_G^4$ ,  $-\text{CO-NR}_G^4\text{R}_G^4*$  oder  
 $-\text{CO-R}_G^4$
- 40  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$ ,  $\text{Z}^4$   
unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder  
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
substituierten C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,
- 45  $\text{Z}^5$   $\text{NR}_A^8$ , Sauerstoff oder Schwefel  
bedeuten.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche i bis 3, dadurch gekennzeichnet daß man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> folgende Bedeutung haben:

E<sup>1</sup> ein Teilstrukturelement der Formel I<sub>E1</sub>

10 - (Y<sub>E</sub>)<sub>k1</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>1</sup>RE<sup>2</sup>)<sub>c</sub> - (QE)<sub>k2</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>3</sup>RE<sup>4</sup>)<sub>d</sub> I<sub>E1</sub>

und

E<sup>2</sup> ein Teilstrukturelement der Formel I<sub>E2</sub>

15 - (NR<sub>E</sub><sup>11</sup>)<sub>k3</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>5</sup>RE<sup>6</sup>)<sub>f</sub> - (ZE)<sub>k4</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>7</sup>RE<sup>8</sup>)<sub>g</sub> - (XE)<sub>k5</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>9</sup>RE<sup>10</sup>)<sub>h</sub> - (NR<sub>E</sub><sup>11\*</sup>)<sub>k6</sub> -

20 wobei

c, d, f, g, h  
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

25 k<sub>1</sub>, k<sub>2</sub>, k<sub>3</sub>, k<sub>4</sub>, k<sub>5</sub>, k<sub>6</sub>  
unabhängig voneinander 0 oder 1,

X<sub>E</sub>, Q<sub>E</sub>  
30 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

40 Y<sub>E</sub>, Z<sub>E</sub>  
45 unabhängig voneinander CO, CO-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-CO, Schwefel, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>, CS, CS-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR<sub>E</sub><sup>13</sup>-O-CR<sub>E</sub><sup>14</sup>, C(=CR<sub>E</sub><sup>13</sup>RE<sup>14</sup>), CR<sub>E</sub><sup>13</sup>=CR<sub>E</sub><sup>14</sup>, -CR<sub>E</sub><sup>13</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-CHRE<sub>E</sub><sup>14</sup>- oder -CHRE<sub>E</sub><sup>13</sup>-CR<sub>E</sub><sup>14</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-,

$R_E^1, R_E^2, R_E^3, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest  $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$ , einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von einander jeweils zwei Reste  $R_E^1$  und  $R_E^2$  oder  $R_E^3$  und  $R_E^4$  oder  $R_E^5$  und  $R_E^6$  oder  $R_E^7$  und  $R_E^8$  oder  $R_E^9$  und  $R_E^{10}$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

15

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

: ) oder L.

20

$W_E$   $-CO-$ ,  $-CO-N(R_w^2)-$ ,  $-N(R_w^2)-CO-$ ,  $-N(R_w^2)-CO-N(R_w^{2*})-$ ,  $-N(R_w^2)-CO-O-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-N(R_w^2)-$ ,  $-SO_2-O-$ ,  $--CO-O-$ ,  $--O-CO-$ ,  $--O-CO-N(R_w^2)-$ ,  $-N(R_w^2)-$  oder  $-N(R_w^2)-SO_2-$ ,

25

$R_w^2, R_w^{2*}$

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl-,  $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $CO$ -Alkylen-Aryl-,  $CO$ -Aryl,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Hetaryl- oder  $SO_2$ -Alkylen-Arylrest,

35

$R_E^{17}$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest,

40

einen gegebenenfalls mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Aryl substituierten  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_6$ - $C_{12}$ -Bicycloalkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylen- $C_5$ - $C_{12}$ -Bicycloalkyl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Tricycloalkyl- oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkylen- $C_7$ - $C_{20}$ -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder

45

14

aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu  
 drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S ent-  
 halten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenen-  
 falls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,  
 5 gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter  
 oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder  
 der Rest  $R_E^{17}$  bildet zusammen mit  $R_w^2$  oder  $R_w^{2*}$  einen  
 gesättigten oder ungesättigten  $C_3$ - $C_7$ -Heterocyclus,  
 10 der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome,  
 ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

 $R_E^{11}$ ,  $R_E^{11*}$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 15  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxyalkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  
 $C_2$ - $C_{12}$ -Alkinyl-, CO- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, CO-O- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  
CO-NH- $C_1$ - $C_6$ -Alkoalkyl-, CO-NH- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-  
oder  $SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls  
substituierten Hetaryl, Arylalkyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
20 CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-  
Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl,  $SO_2$ -Aryl-, CO-Hetaryl-,  
 $SO_2$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Hetaryl- oder  $SO_2$ -Alkylen-Hetaryl-  
rest,

25  $R_E^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -  
Alkenyl-,  $C_2$ - $C_8$ -Alkinyl-, einen gegebenenfalls  
substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl-  
oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest  $CO-R_E^{16}$ ,  $COOR_E^{16}$   
30 oder  $SO_2-R_E^{16}$ ,

 $R_E^{13}$ ,  $R_E^{14}$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe,  
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
35 substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_2$ - $C_6$ -  
Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest  
oder einen gegebenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

40  $R_E^{15}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_5$ -  
Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest  
oder einen gegebenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

45

$R_E^{16}$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest

10 bedeuten.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I<sub>E1E2</sub> verwendet

-E<sub>2</sub>-E<sub>1</sub>-

I<sub>E1E2</sub>

und E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> folgende Bedeutung haben:

- 20 E<sup>1</sup> ein Teilstukturelement der Formel I<sub>E1</sub>

- (Y<sub>E</sub>)<sub>k1</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>1</sup>R<sub>E</sub><sup>2</sup>)<sub>c</sub> - (Q<sub>E</sub>)<sub>k2</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>3</sup>R<sub>E</sub><sup>4</sup>)<sub>d</sub> - I<sub>E1</sub>

- 25 und

- E<sup>2</sup> ein Teilstukturelement der Formel I<sub>E2</sub>

- (NR<sub>E</sub><sup>11</sup>)<sub>k3</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>5</sup>R<sub>E</sub><sup>6</sup>)<sub>f</sub> - (Z<sub>E</sub>)<sub>k4</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>7</sup>R<sub>E</sub><sup>8</sup>)<sub>g</sub> - (X<sub>E</sub>)<sub>k5</sub> - (CR<sub>E</sub><sup>9</sup>R<sub>E</sub><sup>10</sup>)<sub>h</sub> - (NR<sub>E</sub><sup>11\*</sup>)<sub>k6</sub> -

- 30 I<sub>E2</sub>,

wobei

- 35 c, d, f, g, h  
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

k<sub>1</sub>, k<sub>2</sub>, k<sub>3</sub>, k<sub>4</sub>, k<sub>5</sub>, k<sub>6</sub>  
unabhängig voneinander 0 oder 1,

- 40 X<sub>E</sub>, Q<sub>E</sub>  
unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe

und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

$Y_E$ ,  $Z_E$

5 unabhängig voneinander CO,  $\text{CO-NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{CO}$ , Schwefel,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2-\text{NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{SO}_2$ , CS,  $\text{CS-NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{CS}$ , CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen,  $\text{CR}_E^{13}-\text{O-CH}_E^{14}$ , C(=CR<sub>E</sub><sup>13</sup>R<sub>E</sub><sup>14</sup>), CR<sub>E</sub><sup>13</sup>=CR<sub>E</sub><sup>14</sup>, -CR<sub>E</sub><sup>13</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-CH<sub>E</sub><sup>14</sup>- oder -CH<sub>E</sub><sup>13</sup>-CR<sub>E</sub><sup>14</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-,

10

$R_E^1$ ,  $R_E^2$ ,  $R_E^3$ ,  $R_E^4$ ,  $R_E^5$ ,  $R_E^6$ ,  $R_E^7$ ,  $R_E^8$ ,  $R_E^9$ ,  $R_E^{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest  $-(\text{CH}_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$ , einen gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von einander jeweils zwei Reste  $R_E^1$  und  $R_E^2$  oder  $R_E^3$  und  $R_E^4$  oder  $R_E^5$  und  $R_E^6$  oder  $R_E^7$  und  $R_E^8$  oder  $R_E^9$  und  $R_E^{10}$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

25

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1,

30

$W_E$  -CO-, -CO-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-N(R<sub>w</sub><sup>2\*</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-O-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)- oder -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-SO<sub>2</sub>-,

$R_w^{2*}$ ,  $R_w^{2*+}$

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_8$ -Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,

40

$R_E^{17}$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest,

45

5 einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R<sub>E</sub><sup>17</sup> bildet zusammen mit R<sub>w</sub><sup>2</sup> oder R<sub>w</sub><sup>3</sup> einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

20 R<sub>E</sub><sup>11</sup>, R<sub>E</sub><sup>11\*</sup>  
 25 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxalkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Hetarylrest,

30 35 R<sub>E</sub><sup>12</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO-R<sub>E</sub><sup>16</sup>, COOR<sub>E</sub><sup>16</sup> oder SO<sub>2</sub>-R<sub>E</sub><sup>16</sup>,

40 45 R<sub>E</sub><sup>13</sup>, R<sub>E</sub><sup>14</sup>  
 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest

100 · 100

oder einen gegebenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 5 R<sub>E</sub><sup>15</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 10 R<sub>E</sub><sup>16</sup> Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenyl- oder Heterarylalkylrest
- 15
- 20 bedeuten.

## 6. Verwendung des Strukturelements der Formel I<sub>GL</sub>

- 25 -G-L I<sub>GL</sub>  
zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden,

- 30 wobei G und L folgende Bedeutung haben:  
L ein Strukturelement der Formel I<sub>L</sub>

- 35 -U-T I<sub>L</sub>  
wobei
- T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysebarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und
- 40 -U- -(X<sub>L</sub>)<sub>a</sub>-(CR<sub>L</sub><sup>1</sup>R<sub>L</sub><sup>2</sup>)<sub>b</sub>-, -CR<sub>L</sub><sup>1</sup>=CR<sub>L</sub><sup>2</sup>-, Ethinylen oder =CR<sub>L</sub><sup>1</sup>- bedeuten, wobei
- 45 a 0 oder 1,  
b 0, 1 oder 2

19.02.11.00

$X_L \quad CR_L^3RL^4, NR_L^5, \text{ Sauerstoff oder Schwefel,}$

$RL^1, RL^2, RL^3, RL^4$

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,  
 $-NR_L^6RL^7, -CO-NH_2$ , einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $-CO-NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ,  $-CO-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$  oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest  $C_1-C_2$ -Alkylen-T,  $C_2$ -Alkenylen-T oder  $C_2$ -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $RL^1$  und  $RL^2$  oder  $RL^3$  und  $RL^4$  oder gegebenenfalls  $RL^1$  und  $RL^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

20

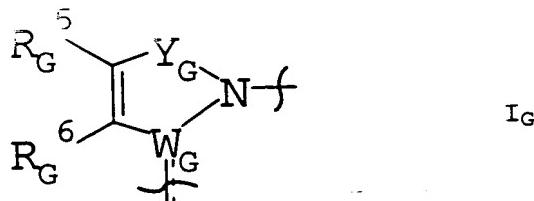
$RL^5, RL^6, RL^7$  unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-,  $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  $CO$ -Alkylen-Arylrest,

30

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub>

35



40

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

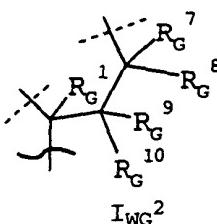
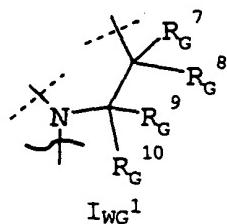
45

$Y_G \quad CO, CS, C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3RL^4$ ,

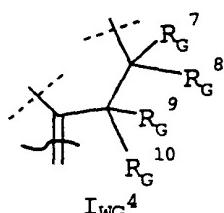
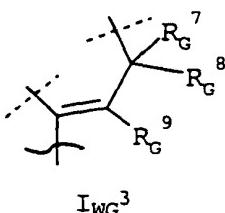
M 00 · 11 · 00

- 5       $R_G^2$  Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,
- 10      $R_G^3$ ,  $R_G^4$   
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest,
- 15      $R_G^5$  und  $R_G^6$   
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 20     wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe
- 25     30     Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO<sub>2</sub>-Aryl oder -SO-Aryl.
- 35     40     auswählt,
- 45     W<sub>G</sub> ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I<sub>WG<sup>1</sup></sub> bis I<sub>WG<sup>4</sup></sub>,

5



10



15

20

$R_G$  - Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest,

25

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$   
unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Heterocycloalkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest

30

$C_1-C_4$ -Alkylen- $OR_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $CO-R_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$  oder  $C_1-C_4$ -Alkylen- $SR_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $SO-R_G^{11}$ , einen Rest  $-S-R_G^{11}$ ,  $-O-R_G^{11}$ ,  $-SO-R_G^{11}$ ,  $-SO_2-R_G^{11}$ ,  $-CO-OR_G^{11}$ ,  $-O-CO-R_G^{11}$ ,  $-O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$ ,

35

$-SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$ ,  $-NR_G^{12}R_G^{13}$  oder  $-CO-R_G^{11}$ , einen gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_G^7$  und  $R_G^9$  oder  $R_G^8$  und  $R_G^{10}$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  oder  $R_G^9$  und  $R_G^{10}$  zusammen einen,

40

gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7gliedrigen Carboclylus oder Heteroclylus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

45

R<sub>G</sub><sup>11</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

10 R<sub>G</sub><sup>12</sup>, R<sub>G</sub><sup>13</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

15 20 und

R<sub>G</sub><sup>11\*</sup> einen von R<sub>G</sub><sup>11</sup> unabhängigen Rest R<sub>G</sub><sup>11</sup>

bedeuten,

30 7. Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I<sub>GL</sub>

-G-L I<sub>GL</sub>

35 wobei G und L folgende Bedeutung haben:

L ein Strukturelement der Formel I<sub>L</sub>

-U-T I<sub>L</sub>

40 wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysisierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

45

-U-  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1-$   
bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

5

b 0, 1 oder 2

$X_L CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel,

10  $R_L^1, R_L^2, R_L^3, R_L^4$

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,  
 $-NR_L^6R_L^7$ ,  $-CO-NH_2$ , einen Halogenrest, einen verzweig-  
ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

15

$C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_3-C_7$ -  
Cycloalkyl-,  $-CO-NH(C_1-C_6$ -Alkyl),  $-CO-N(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$   
oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-  
tuuierten Rest  $C_1-C_2$ -Alkylen-T,  $C_2$ -Alkenylen-T oder  
 $C_3$ -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten  
Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-  
einander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder  
gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenen-  
falls substituierten 3 bis 7gliedrigen gesättigten  
oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der  
bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,  
N, S enthalten kann,

25

$R_L^5, R_L^6, R_L^7$

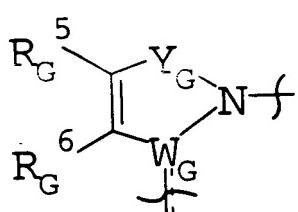
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-,  
 $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen,  
gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  
 $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  
 $CO$ -Alkylen-Arylrest,

30

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub>

40



I<sub>G</sub>

45

M 03.11.00

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

5

$Y_G$  CO, CS, C=NR<sub>G</sub><sup>2</sup> oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>,

10

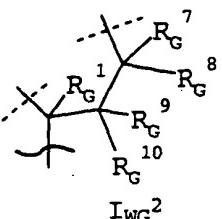
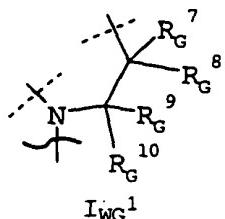
R<sub>G</sub><sup>2</sup> Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,

auswählt,

$W_G$  ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln  $I_{WG}^1$  bis  $I_{WG}^4$ ,

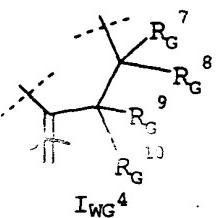
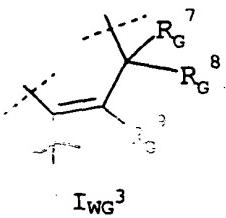
5

10



15

20



$R_G^1$  Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest,

25

$R_G^7$ ,  $R_G^8$ ,  $R_G^9$ ,  $R_G^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Heterocycloalkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkylen- $C_3-C_7$ -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest

30

$C_1-C_4$ -Alkylen- $OR_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen-CO- $OR_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen-CO- $R_G^{11}$ ,  $C_1-C_4$ -Alkylen-SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>,  $C_1-C_4$ -Alkylen-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>,  $C_1-C_4$ -Alkylen-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder  $C_1-C_4$ -Alkylen-

35

SR<sub>G</sub><sup>11</sup>,  $C_1-C_4$ -Alkylen-SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, einen Rest -S-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_G^7$  und  $R_G^9$  oder  $R_G^8$  und  $R_G^{10}$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  oder  $R_G^9$  und  $R_G^{10}$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus

40

oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt

45

aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

- 5         $R_G^{11}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,
- 10       $R_G^{12}, R_G^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,
- 15      oder einen Rest -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-NRG<sup>11</sup>RG<sup>11\*</sup> oder -CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup> oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> bilden zusammen einen 5 bis 7gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus
- 20      und
- 25      30       $R_G^{11*}$  einen von R<sub>G</sub><sup>11</sup> unabhängigen Rest R<sub>G</sub><sup>11</sup> bedeuten,
- 35      3. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
- 40      9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.
- 45      10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Integrin-Rezeptorliganden.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 10 als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
- 5
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 12 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen  $\alpha\beta_3$ -Integrin und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
- 10
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 13 zur Behandlung von Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stent-implantation, Angioplastie, akutem Nierenversagen, Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien, diabetischen Angiopathien, Blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschluß, erweitertes Thrombose, congestivem Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Osteoporose, Bluthochdruck, Psoriasis oder viralen, parasitären oder bakteriellen Erkrankungen, Entzündungen, Wundheilung, Hyperparathyroismus, Paget'scher Erkrankung, maligne Hypercalcemie oder metastatische osteolytische Läsionen.
- 15
- 20
- 25-15. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 30
- Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen oder Selectin-Antagonisten.
- 35
16. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschluß oder Thrombose.
- 40

17. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation,  
Serin-Protease Inhibitoren,  
Fibrinogen-senkende Verbindungen,  
Selectin-Antagonisten,  
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
- 10 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion  
Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration,  
Fibrinolyse-modulierende Verbindungen,  
Inhibitoren von Komplementfaktoren,  
Endothelinrezeptor-Antagonisten,
- 15 Tyrosinkinase-Inhibitoren,  
Antioxidantien oder  
Interleukin 8 Antagonisten.
18. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 17 zur
- 20 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall.
19. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der
- 25 Gruppe  
Endothelinantagonisten,  
ACE-Inhibitoren,  
Angiotensinrezeptorantagonisten,  
Endopeptidase Inhibitoren,  
Beta-Blocker,  
Kalziumkanal-Antagonisten,  
Phosphodiesterasehemmer oder
- 30 Caspaseinhibitoren.
- 35
20. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kongestivem Herzversagen.

21. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5      Thrombininhibitoren,  
Inhibitoren des Faktors Xa,  
Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,  
Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder  
10     -aggregation,  
Endothelinrezeptor-Antagonisten,  
Stickstoffoxidsynthasehemmer,  
CD44-Antagonisten,  
Selectin-Antagonisten,  
15     MCP-1-Antagonisten,  
Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,  
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort oder  
20     Antioxidantien.
22. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 21 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation.
- 25     23. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der
- 30     Gruppe  
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort,  
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,  
Inhibitoren von MMPs,  
35     Selectin-Antagonisten,  
Endothelin-Antagonisten,  
ACE-Inhibitoren,  
Angiotensinrezeptor-Antagonisten,  
Glycosilierungshemmer oder  
40     AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten ihrer Rezeptoren.
- 45     24. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von diabetischen Angiopathien.

- 25.. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 fettsekkende Verbindungen,  
Selectin-Antagonisten,  
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1  
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,  
Inhibitoren von MMPs,
- 10 Endothelinantagonisten,  
Apolipoprotein A1-Antagonisten,  
Cholesterin-Antagonisten,  
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,  
ACAT Inhibitoren,
- 15 ACE Inhibitoren,  
Angiotensinrezeptorantagonisten,  
Tyrosinkinaseinhibitoren,  
Proteinkinase C-Inhibitoren,  
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
- 20 LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,  
Antioxidantien  
LCAT-Mimetika oder  
Freie Radikal-Fänger.

25 26. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atherosklerose.

27. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der

30 Gruppe  
cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,  
35 Verbindungen die die Proliferation inhibieren oder  
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs.

28. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.

40

45

29. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5      Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,  
          Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie,  
          Rekombinantes humanes Wachstumshormon,  
          Bisphosphonate,  
          Verbindungen zur Calcitonintherapie,
- 10     Calcitoninstimulantien,  
          Kalzium-Kanal-Antagonisten,  
          Knochenbildungsstimulantien,  
          Interleukin-6-Antagonisten oder  
          Src Tyrosinkinase-Inhibitoren.
- 15     30. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose
- 20     31. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 25     TNF-Antagonisten,  
          Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,  
          Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,  
          Komplementinhibitoren,  
          Immunosuppressiva,
- 30     32. Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten oder Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren.
- 35     33. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von rheumatoider Arthritis.
- 40     34. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 45     Collagenase,  
          PDGF-Antagonisten oder  
          MMPs.

32

11.00.11.00

34. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 33 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wundheilung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

**Integrinliganden****Beschreibung****5**

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrinrezeptoren, insbesondere als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend  
**10** diese Verbindungen.

Integrine sind Zelloberflächen-Glycoproteinrezeptoren, die Wechselwirkungen zwischen gleichartigen und unterschiedlichen Zellen sowie zwischen Zellen und extrazellulären Matrixproteinen  
**15** vermitteln. Sie sind an physiologischen Prozessen, wie z.B. Embryogenese, Hämostase, Wundheilung, Immunantwort und Bildung/Aufrechterhaltung der Gewebearchitektur beteiligt.

Störungen in der Genexpression von Zelladhäsionsmolekülen sowie  
**20** Funktionsstörungen der Rezeptoren können zur Pathogenese vieler Erkrankungen, wie beispielsweise Tumore, thromboembolische Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Erkrankungen des ZNS, der Niere, des Gastrointestinaltraktes oder Entzündungen beitragen.

**25**

Integrine sind Heterodimere aus jeweils einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Transmembran-Untereinheit, die nicht-kovalent verbunden sind. Bisher wurden 16 verschiedene  $\alpha$ - und 8 verschiedene  $\beta$ -Untereinheiten und 22 verschiedene Kombinationen identifiziert.

**30**

Integrin  $\alpha_v\beta_3$ , auch Vitronectinrezeptor genannt, vermittelt die Adhäsion an eine Vielzahl von Liganden - Plasmaproteine, extrazelluläre Matrixproteine, Zelloberflächenproteine -, von denen der Großteil die Aminosäuresequenz RGD enthält (Cell, 1986,  
**35** 44, 517-518; Science 1987, 238, 491-497), wie beispielsweise Vitronectin, Fibrinogen, Fibronectin, von Willebrand Faktor, Thrombospondin, Osteopontin, Laminin, Collagen, Thrombin, Tenascin, MMP-2, bone-sialo-Protein II, verschiedene virale, pilzliche, parasitäre und bakterielle Proteine, natürliche  
**40** Integrin-Antagonisten wie Disintegrine, Neurotoxine - Mambin - und Blutegelproteine - Decorsin, Ornatin - sowie einige nicht-RGD-Liganden, wie beispielsweise Cyr-61 und PECAM-1 (L. Piali, J. Cell Biol. 1995, 130, 451-460; Buckley, J. Cell Science 1996, 109, 437-445, J. Biol. Chem. 1998, 273, 3090-3096).

**45**

Mehrere Integrinrezeptoren zeigen Kreuzreaktivität mit Liganden, die das RGD-Motiv enthalten. So erkennt Integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , auch Plättchen-Fibrinogen-Rezeptor genannt, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin, von Willebrand Faktor und Fibrinogen.

5

Integrin  $\alpha_v\beta_3$  ist u.a. exprimiert auf Endothelzellen, Blutplättchen, Monocyten/Makrophagen, Glattmuskelzellen, einigen B-Zellen, Fibroblasten, Osteoclasten und verschiedenen Tumorzellen, wie beispielsweise Melanome, Glioblastome, Lungen-,

10 Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome, Osteosarkome oder Neuroblastome.

Eine erhöhte Expression beobachtet man unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise im prothrombotischen Zustand, bei Gefäßverletzung, Tumorwachstum oder -metastasierung

15 oder Reperfusion und auf aktivierten Zellen, insbesondere auf Endothelzellen, Glattmuskelzellen oder Makrophagen.

Eine Beteiligung von Integrin  $\alpha_v\beta_3$  ist unter anderem bei folgenden 20 Krankheitsbildern nachgewiesen:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation) (J. Vasc. Surg. 1994, 19,

25 125-134; Circulation 1994, 90, 2203-2206;

akutes Nierenversagen (Kidney Int. 1994, 46, 1050-1058; Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5700-5704; Kidney Int. 1995, 48, 1375-1385),

30

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis (Ann. Rev. Physiol 1987, 49, 453-464; Int. Ophthalmol. 1987, 11, 41-50; Cell 1994, 79, 1157-1164; J. Biol. Chem. 1992, 267, 10931-10934).

35

arterielle Thrombose,

Schlaganfall (Phase II Studien mit ReoPro, Centocor Inc., 8th annual European Stroke Meeting),

40

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese) (Cell 1991, 64, 327-336; Nature 1989, 339, 58-61; Science 1995, 270, 1500-1502),

45

Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix) (FASEB J. 1993, 7, 1475-1482; Exp. Cell Res. 1991, 195, 368-375, Cell 1991, 64, 327-336),

5

Bluthochdruck (Am. J. Physiol. 1998, 275, H1449 - H1454),

Psoriasis (Am. J. Pathol. 1995, 147, 1661-1667),

10 Hyperparathyroismus,

Paget'sche Erkrankung (J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 1810-1820),

15 maligne Hypercalcemie (Cancer Res. 1998, 58, 1930-1935),

metastatische osteolytische Läsionen (Am. J. Pathol. 1997, 150, 1333 - 1333).

20 Pathogen-Protein (z.B. HIV-1 tat) induzierte Prozesse (z.B. Angiogenese, Kaposi's Sarkom) (Blood 1999, 94, 663-672)

Entzündung (J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, 376-381),

25 Herzinsuffizienz, CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-parasitärer, anti-pilzliche oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung) (J. Infect. Dis. 1999, 180, 156-166; J. Virology 1995, 69, 2664-2666; Cell 1993, 73, 309-319).

Aufgrund seiner Schlüsselrolle sind pharmazeutische Zubereitungen, die niedermolekulare Integrin  $\alpha_v\beta_3$  Liganden enthalten, u.a. in den genannten Indikationen von hohem therapeutischen Nutzen.

35 bzw. diagnostischen Nutzen.

Vorteilhafte  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden binden an den Integrin  $\alpha_v\beta_3$  Rezeptor mit einer erhöhten Affinität.

40 Besonders vorteilhafte  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden weisen gegenüber dem Integrin  $\alpha_v\beta_3$  zusätzlich eine erhöhte Selektivität auf und sind bezüglich des Integrins  $\alpha_{IIb}\beta_3$  mindestens um den Faktor 10 weniger wirksam, bevorzugt mindestens um den Faktor 100.

45 Für eine Vielzahl von Verbindungen, wie anti- $\alpha_v\beta_3$  monoklonale Antikörper, Peptide, die die RGD-Bindungssequenz enthalten, natürliche, RGD-enthaltenden Proteine (z.B. Disintegrine) und

4

niedermolekulare Verbindungen ist eine Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -antagonistische Wirkung gezeigt und ein positiver in vivo Effekt nachgewiesen worden (FEBS Letts 1991, 291, 50-54; J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271; J. Biol. Chem. 1994, 269, 20233-20238;

5 J. Cell Biol 1993, 51, 206-218; J. Biol. Chem. 1987, 262, 17703-17711; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1185-1208).

Antagonisten des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors auf Basis eines bicyclischen Strukturelements sind in DE 19653645, WO 9906049, 10 WO 9905107, WO 9814192, WO 9724124, WO 9724122 und WO 9626190 beschrieben.

EP 540 334 beschreibt bicyclische Antagonisten des  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrinrezeptors.

15 US 5565449 beschreibt bicyclische  $\text{gp}_{IIb}\beta_3$ -Rezeptorantagonisten.

WO 9302113 A1 beschreibt Verbindungen mit bicyclischem Molekülgerüst, die als Wirkstoffe gegen Inkontinenz verwendet werden 20 könne; aus WO 9606087 sind bicyklische Plättchen- und Knochenresorptionsinhibitoren bekannt.

Ferner sind Hilfsstoffe der Photoprozessierung mit cyclischem Molekülgerüst in EP 908764 beschrieben.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Integrinrezeptorliganden mit vorteilhaften Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

30 Dementsprechend wurden Verbindungen der Formel I gefunden,

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

35 L ein Strukturelement der Formel  $I_L$

-U-T

$I_L$

40 wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolyzierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

45 -U-  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1-$  bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

5  $X_L$   $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel,

$R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$ ,  $R_L^4$

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,

- $NR_L^6R_L^7$ , -CO-NH<sub>2</sub>, einen Halogenrest, einen verzweig-

ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
10  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkinyl-,  $C_3-C_7$ -  
Cycloalkyl-, -CO-NH( $C_1-C_6$ -Alkyl), -CO-N( $C_1-C_6$ -Alkyl)<sub>2</sub>  
oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-

tuierten Rest  $C_1-C_2$ -Alkylen-T,  $C_2$ -Alkenylen-T oder  
15  $C_2$ -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten  
Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-

einander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder  
gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenen-  
falls substituierten 3 bis 7gliedrigen gesättigten

20 oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der  
bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,  
-N, S enthalten kann,

25  $R_L^5$ ,  $R_L^6$ ,  $R_L^7$

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen,

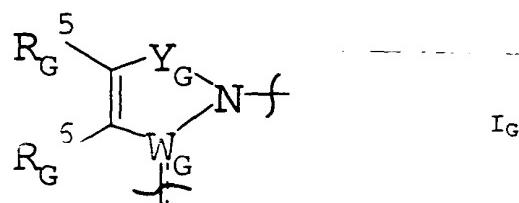
30 gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-,  
SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl- oder  
CO-Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

35

G ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub>

40



wobei

45

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über WG und das Strukturelement G gebunden ist,

5  $Y_G$  CO, CS, C=NR<sub>G</sub><sup>2</sup> oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>,

10 R<sub>G</sub><sup>2</sup> Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,

15 R<sub>G</sub><sup>3</sup>, R<sub>G</sub><sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder die -O-CH<sub>2</sub>-O- oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest,

20 R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis 30 zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

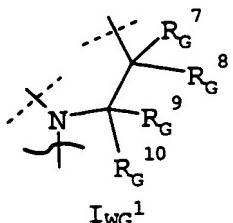
35 wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

40 Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO<sub>2</sub>-Aryl oder -SO-Aryl.

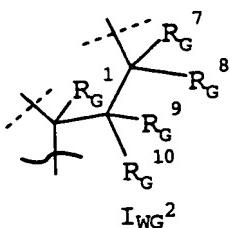
auswählt,

$W_G$  ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln  $I_{WG}^1$  bis  $I_{WG}^4$ ,

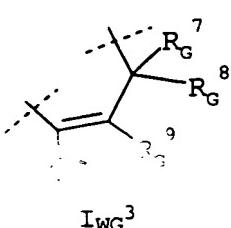
5



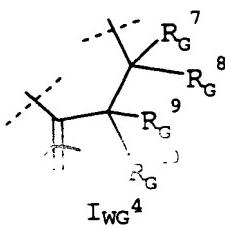
10



15



20



$R_G^1$  Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,

25

$R_G^7$ ,  $R_G^8$ ,  $R_G^9$ ,  $R_G^{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-

O-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SO<sub>2</sub>-

NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-CO-

NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SR<sub>G</sub><sup>11</sup>,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, einen Rest -S-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>,

-SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>,

-SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, einen

-SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, einen

40

gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-,

Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils

unabhängig voneinander zwei Reste R<sub>G</sub><sup>7</sup> und R<sub>G</sub><sup>9</sup> oder R<sub>G</sub><sup>8</sup>

und R<sub>G</sub><sup>10</sup> oder R<sub>G</sub><sup>7</sup> und R<sub>G</sub><sup>8</sup> oder R<sub>G</sub><sup>9</sup> und R<sub>G</sub><sup>10</sup> zusammen

45

einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome

ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

5           RG<sup>11</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,  
10           C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

15           RG<sup>12</sup>, RG<sup>13</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-, Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest -SO<sub>2</sub>-RG<sup>11</sup>, -CO-ORG<sup>11</sup>, -CO-NRG<sup>11</sup>RG<sup>11\*</sup> oder -CO-RG<sup>11</sup> oder beide Reste RG<sup>12</sup> und RG<sup>13</sup> bilden zusammen  
25           einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

30           RG<sup>11\*</sup> einen von RG<sup>11</sup> unabhängigen Rest RG<sup>11</sup>

bedeuten,

35           3 ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu  
40           Strukturelement G aufweist,

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

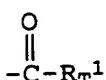
45

In Strukturelement L wird unter T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysisierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest verstanden.

- 5 Unter einem zu COOH hydrolysisierbaren Rest wird ein Rest verstanden, der nach Hydrolyse in eine Gruppe COOH übergeht.

Beispielhaft sei für einen zu COOH hydrolysisierbaren Rest T die Gruppe

10



erwähnt, in der  $\text{R}_T^1$  die folgende Bedeutung hat:

15

- a) OM, wobei M ein Metallkation, wie ein Alkalimetallkation, wie Lithium, Natrium, Kalium, das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations, wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammonium wie beispielsweise primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres

20

$\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylammonium oder Ammoniumion sein kann, wie beispielsweise ONa, OK oder OLi,

- b) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit

25 Halogen substituierter  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy, Pentoxy, Hexoxy, Heptoxy, Octoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordinfluormethoxy,

30

1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy,

1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy,

2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder Pentafluorethoxy

- c) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit

35 Halogen substituierten  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylthioest wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethyl-ethylthioest

- 40 d) ein gegebenenfalls substituierter -O-Alkylen-Arylrest, wie beispielsweise -O-Benzyl

- e)  $\text{R}_T^1$  ferner ein Rest  $-(\text{O})_m-\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$ ,

in dem m für 0 oder 1 steht und  $\text{R}^{18}$  und  $\text{R}^{19}$ , die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

45

M 03.11.00

Wasserstoff,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

5

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl oder die entsprechenden substituierten Reste, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder i-Butyl,

10

15

C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylrest wie beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-entenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

20

25

30

35

40

45

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylrest, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-2-butinyl

- 3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl,  
 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl  
 und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl,  
 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl  
 oder die entsprechenden substituierten Reste,
- 10**  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl,  
 Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl oder die  
 entsprechenden substituierten Reste,
- 15** oder einen Phenylrest, gegebenenfalls ein- oder mehrfach,  
 beispielsweise ein- bis dreifach substituiert durch Halogen,  
 Nitro, Cyano,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  
 $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy oder  $C_1-C_4$ -Alkylthio wie beispielsweise  
**20** 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl,  
 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl,  
 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl,  
 2,4-Dimethylphenyl 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxy-  
 phenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl,
- 25** oder  $R^{18}$  und  $R^{19}$  bilden gemeinsam eine zu einem Cyclus  
 geschlossene, gegebenenfalls substituierte, z.B. durch  
 $C_1-C_4$ -Alkyl substituierte  $C_4-C_7$ -Alkylenkette, die ein  
 Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff,  
 Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie beispielsweise  
 $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ,  
 $-CH_2-S-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$ ,  $-NH-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ ,  
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_3-$ ,  $-CO-(CH_2)_2-CO-$  oder  
 $-CO-(CH_2)_3-CO-$ .
- 30** Unter einem zu COOH bioisosteren Rest werden Reste verstanden,  
 die in Wirkstoffen die Funktion einer Gruppe COOH durch äquivalente  
 Bindungsdonor/Akzeptorfähigkeiten oder durch äquivalente  
 Ladungsverteilung ersetzen können.
- 35** Beispielhaft seien als zu -COOH bioisostere Reste die Reste,  
 wie in "The Practice of Medicinal Chemistry, Editor: C.G. Wer-  
 muth, Academic Press 1996, Seite 125 und 216 beschrieben genannt,  
 insbesondere die Reste  $-P=O(OH)_2$ ,  $-SO_3H$ , Tetrazol oder Acylsulfon-  
**40** amide.
- Bevorzugte Reste T sind -COOH, -CO-O- $C_1-C_8$ -Alkyl oder  
 -CO-O-Benzyl.

Der Rest -U- in Strukturelement L stellt einen Spacer, ausgewählt aus der Gruppe  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1-$  dar. Im Fall des Restes  $=CR_L^1-$  ist das Strukturelement L mit dem Strukturelement G über eine Doppelbindung verknüpft.

5

$X_L$  bedeutet einen Rest  $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel.

Bevorzugte Reste -U- sind die Reste  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ , wobei  $X_L$  vorzugsweise  $CR_L^3R_L^4$  ( $a = 0$  oder  $1$ )

10 oder Sauerstoff ( $a = 1$ ) bedeutet.

Besonders bevorzugte Reste -U- sind die Reste  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ , wobei  $X_L$  vorzugsweise  $CR_L^3R_L^4$  ( $a = 0$  oder  $1$ ) oder Sauerstoff ( $a = 1$ ) bedeutet.

15

Unter einem Halogenrest wird unter  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F verstanden.

20 Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest werden unter  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl,

2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Di-

25 methylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,

1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-

2-methylpropyl, vorzugsweise verzweigte oder unverzweigte

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylreste wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl, besonders bevorzugt Methyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylrest

35 werden unter  $R_L^1$ - $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-buteneyl, 2-Methyl-2-buteneyl, 3-Methyl-2-buteneyl, 1-Methyl-3-buteneyl, 2-Methyl-3-buteneyl, 3-Methyl-3-

40 butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-entenyl,

45 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-buteneyl, 1,1-Dimethyl-3-buteneyl, 1,2-Dimethyl-2-buteneyl, 1,2-Dimethyl-3-buteneyl, 1,3-Dimethyl-2-buteneyl, 1,3-Dimethyl-3-buteneyl, 2,2-Dimethyl-

- 3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl,  
 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl,  
 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere  
**5** 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-Butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise  
**10** 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise  
**15** Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise  
**30** Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy verstanden.

- Die Reste -CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl), -CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> stellen sekundäre bzw. tertiäre Amide dar und setzen sich aus der Amidbindung und den entsprechenden C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylresten wie vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> beschrieben zusammen.

- Die Reste R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> können weiterhin einen Rest C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen-T, wie beispielsweise Methylen-T oder Ethylen-T, C<sub>2</sub>-Alkenylen-T, wie beispielsweise Ethenylen-T oder C<sub>2</sub>-Alkinylen-T, wie beispielsweise Ethinylen-T, einen Arylrest, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder  
**40** 2-Naphthyl oder

einen Arylalkylrest, wie beispielsweise Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl)

darstellen, wobei die Reste gegebenenfalls substituiert sein  
5 können.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7gliedrigen gesättigten oder 10 ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen.

Alle Reste für  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  können gegebenenfalls substituiert sein. Für die Reste  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  und alle weiteren, nachstehenden substituierten Reste der Beschreibung kommen, wenn die Substituenten nicht näher spezifiziert sind, unabhängig von-  
einander bis zu 5 Substituenten. Beispielsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Frage:

20

-NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -COOH, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, wie beispielsweise Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> oder CH<sub>2</sub>F, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, 25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl-, -NH-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -O-CH<sub>2</sub>=COO-C<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>=Alkyl, -NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, oder -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, einen gegebenenfalls substituierten -NH-CO-Aryl-, -CO-NH-Aryl-, -NH-CO-O- 30 Aryl-, -NH-CO-O-Alkylen-Aryl-, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl-, -SO<sub>2</sub>-NH-Aryl-, -CO-NH-Benzyl-, -NH-SO<sub>2</sub>-Benzyl- oder -SO<sub>2</sub>-NH-Benzylrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub><sup>2</sup>R<sub>5</sub><sup>3</sup> oder -CO-NR<sub>5</sub><sup>2</sup>R<sub>5</sub><sup>3</sup> wobei die Reste R<sub>5</sub><sup>2</sup> und R<sub>5</sub><sup>3</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung wie nachstehend R<sub>L</sub><sup>5</sup> haben können oder beide Reste R<sub>5</sub><sup>2</sup> und R<sub>5</sub><sup>3</sup> 35 zusammen einen 3 bis 6gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen 40 einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert 45 sein kann.

Wenn nicht näher spezifiziert, können bei allen einständig gebundenen, substituierten Hetarylresten der Beschreibung zwei Substituenten einen anelierten 5- bis 7 gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus bilden.

5

Bevorzugte Reste  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder der Rest  $-NR_L^6R_L^7$ .

10

Besonders bevorzugte Reste  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, vorzugsweise Methyl.

15

Die Reste  $R_L^5$ ,  $R_L^6$ ,  $R_L^7$  in Strukturelement L bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

20  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben,

$C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben,

25

CO-O- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder CO-C $_1$ -C $_6$ -Alkylrest, der sich aus der Gruppe CO-O,  $SO_2$  oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylresten zusammensetzt,

30

oder einen, gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder CO-Alkylen-Arylrest, der sich aus der Gruppe CO-O,  $SO_2$ , oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Aryl- oder Arylalkylresten zusammensetzt.

35

Bevorzugte Reste für  $R_L^6$  in Strukturelement L sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-, CO-O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-, CO-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl- oder  $SO_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter CO-O-Benzyl-, Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter CO-Arylrest.

40

$SO_2$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder CO-Arylrest.

Bevorzugte Reste für  $R_L^7$  in Strukturelement L sind Wasserstoff oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest.

45

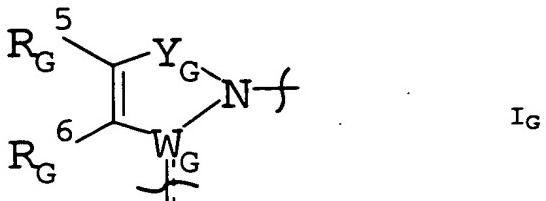
16

Bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Besonders bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den 5 besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

G stellt ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub> dar,

10



15 wobei der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann. Vorzugsweise erfolgt der Einbau des Strukturelements G in die Verbindungen der Formel I so, daß das Strukturelement G über den Rinnstickstoff und das Strukturelement L über W<sub>G</sub> an das Strukturelement G, gegebenenfalls über eine Doppelbindung, gebunden ist.

Y<sub>G</sub> in Strukturelement G bedeutet CO, CS, C=NR<sub>G</sub><sup>2</sup> oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>, vorzugsweise CO, C=NR<sub>G</sub><sup>2</sup> oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>, besonders bevorzugt CO oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>.

25

R<sub>G</sub><sup>2</sup> in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben,

30

einen gegebenenfalls substituierten -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, der sich aus einer Ethergruppe und beispielsweise aus dem vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest zusammensetzt,

35 einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben oder

einen gegebenenfalls substituierten -O-Aryl oder -O-Alkylen-Arylrest, der sich aus einer Gruppe -O- und beispielsweise aus dem 40 vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen Aryl- bzw. Arylalkylresten zusammensetzt.

Bevorzugte Reste R<sub>G</sub><sup>2</sup> in Strukturelement G sind Wasserstoff, Hydroxy oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, insbesondere Methyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, insbesondere Methoxy.

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyresten werden für R<sub>G</sub><sup>3</sup> oder R<sub>G</sub><sup>4</sup> in Strukturelement G unabhängig voneinander, beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- bilden.

10 Weiterhin können beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest bilden.

Bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>3</sup> oder R<sub>G</sub><sup>4</sup> sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, und daß beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup>

15 und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- bilden. Besonders bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>3</sup> oder R<sub>G</sub><sup>4</sup> sind unabhängig voneinander Wasserstoff und daß beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen ein cyclisches Acetal, insbesondere -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- bilden.

20 Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyresten und gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylresten werden für R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> in Strukturelement G unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 30 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

Hydroxy, Halogen, wie beispielsweise, F oder Cl oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, wie beispielsweise Methoxy, 40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, wie beispielsweise Phenyl, Hetaryl-, wie beispielsweise nachstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben, oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, wie beispielsweise nachstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben, 45 oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Aryl, -SO<sub>2</sub>-Aryl oder -SO-Aryl.

18

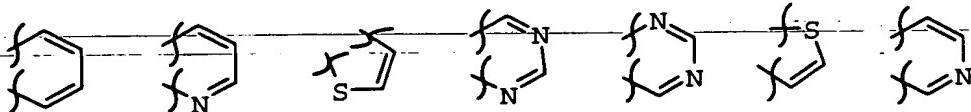
Bevorzugte Substituenten sind Halogen, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, ... C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy- oder Arylrest.

Besonders bevorzugte Substituenten sind ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, insbesondere Methyl oder Ethyl, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, insbesondere Methoxy oder F oder Cl.

Bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, insbesondere Methyl und Ethyl, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, insbesondere gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder ein gegebenenfalls substituierter Arylalkylrest, insbesondere ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest sowie jeweils beide Reste R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> zusammen ein, gegebenenfalls substituierter, anelierter, ungesättigter oder aromatischer 3- bis 10-gliedriger Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

Bei besonders bevorzugten Resten für R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> bilden beide Reste R<sub>G</sub><sup>5</sup> und R<sub>G</sub><sup>6</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, beispielsweise ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:

25



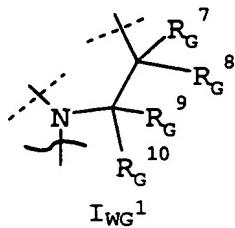
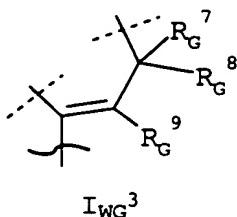
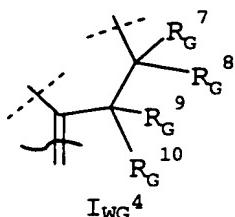
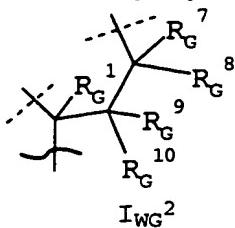
insbesondere ausgewählt aus einer der folgenden, zweifach gebundenen Strukturformeln:



35

W<sub>G</sub> stellt ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I<sub>WG</sub><sup>1</sup> bis I<sub>WG</sub><sup>4</sup> dar, wobei die gestrichelten Linien die Atombindungen innerhalb des Strukturelements G schneiden und das mit R<sub>G</sub><sup>7</sup> und R<sub>G</sub><sup>8</sup> substituierte Kohlenstoffatom an Y<sub>G</sub> gebunden ist.

M 00 · M 00

**5****10****15**

In einer bevorzugten Ausführungsform stellt  $W_G$  ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln  $I_{WG}^1$ ,  $I_{WG}^2$  und  $I_{WG}^4$ , insbesondere das Strukturelement der Formel  $I_{WG}^2$  dar.

$R_G^1$  in Strukturelement  $W_G$  bedeutet Wasserstoff, Halogen, wie beispielsweise, Cl, F, Br oder I, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest beispielsweise wie jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben.

Bevorzugte Reste für  $R_G^1$  sind Wasserstoff, Hydroxy und gegebenenfalls substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyreste.

Besonders bevorzugte Reste für  $R_G^1$  sind Wasserstoff und mit Carboxy substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyreste, insbesondere die Reste -CH<sub>2</sub>COOH oder -O-CH<sub>2</sub>COOH.

**35**

$R_G^7$ ,  $R_G^8$ ,  $R_G^9$  und  $R_G^{10}$  in Strukturelement G bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, wie beispielsweise F, Cl, Br, I, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

**40**

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,

1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder  
1-Ethyl-2-methylpropyl,

- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-entenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-4-butenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl,

- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-2-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl oder 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl,

- einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl,

- C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Aziridinyl, Diaziridinyl, Oxiranyl, Oxaziridinyl, Oxetanyl, Thiiranyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, 1,4-Dioxanyl, Hexahydroazepinyl, Oxepanyl, 1,2-Oxathiolanyl oder 4-Oxazolidinyl.

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Azirinyl, Diazirinyl, Thiirenyl, Thietyl, Pyrrolinyle, Oxazolinyle, Azepinyl, Oxepinyl, α-Pyranyl, β-Pyranyl, γ-Pyranyl, Dihydropyranyle, 2,5-Dihydro-pyrrolinyl oder 4,5-Dihydro-oxazolyl,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, der sich beispielsweise aus verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenresten wie bei-  
10 spielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen oder t-Butylen und beispielsweise den vorstehend erwähnten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylresten zusammensetzt,

einen verzweigten oder unverzweigten gegebenenfalls substituierten  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylrest, die sich aus gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen oder t-Butylen und beispielsweise den vorstehend erwähnten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl- oder  
20 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylresten zusammensetzen, wobei die Reste bevorzugt sind, die im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten,

~~25~~ einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SR<sub>G</sub><sup>11</sup> oder  
30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, die sich aus verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, Iso-Butylen oder t-Butylen, den entsprechenden Gruppen -O-, -CO-, -S-, -N und den nachstehend beschriebenen, endständigen Resten R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und  
35 R<sub>G</sub><sup>13</sup> zusammensetzen; ~~zu verhindern ist die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen~~

einen gegebenenfalls substituierten

Arylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl,  
40 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl,

Arylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl),

45 Hetarylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl,

5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl; 2-Pyrimidyl,  
4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl,  
5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl,  
2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl,  
**5** 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl,  
5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl  
oder deren anellierten Derivate wie beispielsweise Indazolyl,  
Indolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indolinyl, Benzimidazol-  
yl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl,

**10**

Hetarylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes  
-CH<sub>2</sub>-2-Pyridyl, -CH<sub>2</sub>-3-Pyridyl, -CH<sub>2</sub>-4-Pyridyl, -CH<sub>2</sub>-2-Thienyl,  
-CH<sub>2</sub>-3-Thienyl, -CH<sub>2</sub>-2-Thiazolyl, -CH<sub>2</sub>-4-Thiazolyl,  
CH<sub>2</sub>-5-Thiazolyl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-2-Pyridyl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-3-Pyridyl,  
**15** -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-4-Pyridyl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-2-Thienyl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-3-Thienyl,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-2-Thiazolyl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-4-Thiazolyl oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-5-  
Thiazolyl oder

einen Rest -S-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -SO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-  
**20** CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>,  
CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R<sub>G</sub><sup>7</sup> und R<sub>G</sub><sup>9</sup>  
oder R<sub>G</sub><sup>8</sup> und R<sub>G</sub><sup>10</sup> oder R<sub>G</sub><sup>7</sup> und R<sub>G</sub><sup>8</sup> oder R<sub>G</sub><sup>9</sup> und R<sub>G</sub><sup>10</sup> zusammen einen,  
**25** gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten,  
nicht aromatischen, 3 bis 7gliedrigen Carbocyclus oder Hetero-  
cyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N,  
S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann, bilden.

**30** Bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>7</sup>, R<sub>G</sub><sup>8</sup>, R<sub>G</sub><sup>9</sup> und R<sub>G</sub><sup>10</sup> im Strukturelement G  
sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, insbesondere F,  
ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkinylrest, ein verzweigter oder unver-  
zweigter, gegebenenfalls substituierter Rest C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-  
**35** CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, ein Rest -O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-  
CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -O-CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, -NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup> oder CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>,  
ein gegebenenfalls substituierter Aryl-, Hetaryl-, Arylalkylrest,  
wie jeweils vorstehend beschrieben.

**40**

Besonders bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>7</sup>, R<sub>G</sub><sup>8</sup>, R<sub>G</sub><sup>9</sup> und R<sub>G</sub><sup>10</sup> im Struktur-  
element G sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein Rest  
-CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>12</sup>R<sub>G</sub><sup>13</sup>, oder ein gegebenenfalls substituierter  
Arylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

**45**

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylrest werden für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> erwähnten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste verstanden, zuzüglich der Reste Heptyl und Octyl.

5

Bevorzugte Substituenten der verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylreste sind für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> unabhängig voneinander die Reste Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -CN, -COOH und -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

10

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> erwähnten Reste verstanden.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-Reste für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenreste für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> sind unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> bzw. -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

30

Bevorzugte gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> sind unabhängig voneinander die vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> beschriebenen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylreste.

Besonders bevorzugte, gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R<sub>G</sub><sup>11</sup>, R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> sind unabhängig voneinander die vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> beschriebenen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenylreste, wobei im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome aus-

gewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten sind.

Ferner können  $R_G^{12}$  und  $R_G^{13}$  unabhängig voneinander einen Rest  
5 -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-O-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>11</sup>R<sub>G</sub><sup>11\*</sup> oder -CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup> bedeuten, wobei  
 $R_G^{11*}$  einen von R<sub>G</sub><sup>11</sup> unabhängigen Rest R<sub>G</sub><sup>11</sup> darstellt.

Weiterhin können beider Reste R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> zusammen einen 5 bis 7  
gliedrigen, vorzugsweise gesättigten stickstoffhaltigen Carbo-  
10 cyclus, im Sinne einer cyclischen Aminstruktur bilden, wie bei-  
spielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl,  
N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen, die  
freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl,  
15 die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie  
beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z  
(Benzylloxycarbonyl), Tosyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder  
-SO<sub>2</sub>-Benzyl ersetzt sein können.

Besonders bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>11</sup> sind Wasserstoff oder ein  
20 gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder Arylrest.

Besonders bevorzugte Reste für R<sub>G</sub><sup>12</sup> und R<sub>G</sub><sup>13</sup> sind unabhängig  
voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest.

25 Bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus mindestens einem  
bevorzugten Rest des Strukturelements G zusammen, während die  
restlichen Reste breit variabel sind.

30 Besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den  
bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

Ganz besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den  
besonders bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

35 Unter Strukturelement B wird ein Strukturelement verstanden, ent-  
haltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen  
als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei  
mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzest-  
40 möglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes einen Abstand  
von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist. Die  
Ausgestaltung des Strukturgerüstes des Strukturelementes B ist  
weit variabel.

Als Atome, die unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptoren Wasserstoffbrücken ausbilden können, kommen beispielsweise Atome mit Lewisbaseneigenschaften in Frage, wie beispielsweise die Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

5

Unter physiologischen Bedingungen wird ein pH-Wert verstanden, der an dem Ort in einem Organismus herrscht, an dem die Liganden mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Im vorliegenden Fall weisen die physiologischen Bedingungen einen pH-Wert von bei-

10 spielsweise 5 bis 9 auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel  $I_B$ ,

15

A-E-  $I_B$

wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

20

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

25

oder

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

30

35

40

45

11.03.11.00

ein Rest

5



wobei

10  $Z_A^1$  Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituierter Stickstoff und

15  $Z_A^2$  gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

15 bedeuten,

oder ein Rest

20



wobei

25  $R_A^{18}$ ,  $R_A^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkyl-aminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocyclo-alkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>11</sup>R<sub>G</sub><sup>11\*</sup> oder -CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>

35

bedeuten,

40

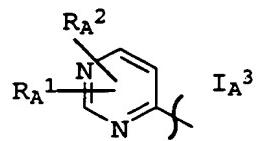
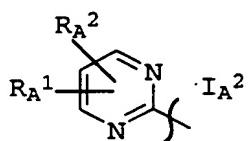
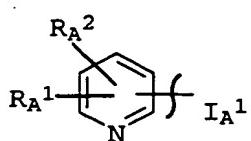
und

45

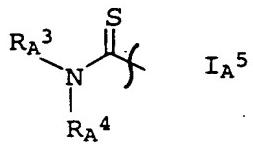
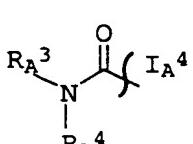
E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes E 3 bis 14 beträgt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das...  
 Strukturelement A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe  
 der Strukturelemente der Formeln IA<sup>1</sup> bis IA<sup>18</sup>,

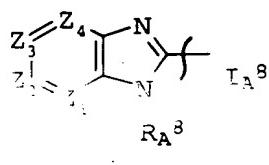
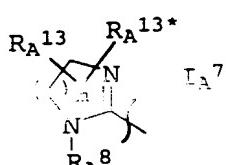
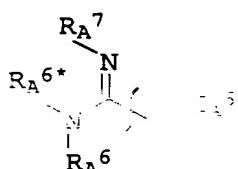
5



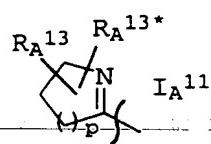
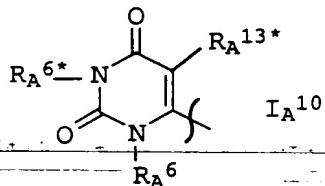
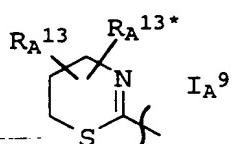
10



15

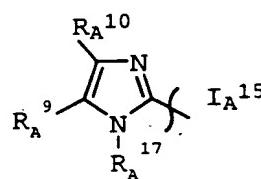
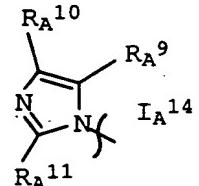
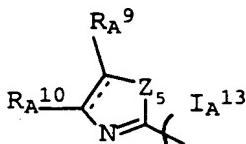
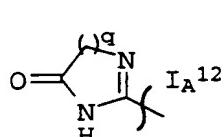


20

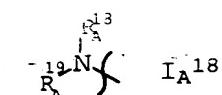
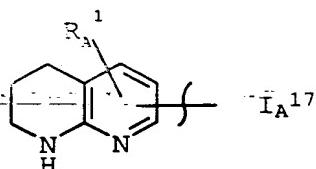
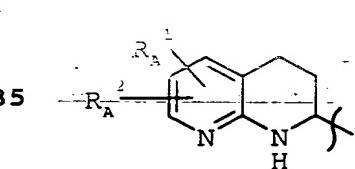


25

30



35



40

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

45

R<sub>A</sub><sup>1</sup>, R<sub>A</sub><sup>2</sup>unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,  
 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls

28

substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder..  
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,  
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder  
einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>  
oder SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder beide Reste R<sub>A</sub><sup>1</sup> und R<sub>A</sub><sup>2</sup> zusammen  
5 einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder  
einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder  
6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus  
oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt  
aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann.

10

R<sub>A</sub><sup>13</sup>, R<sub>A</sub><sup>13\*</sup>  
unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,  
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls  
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
15 alkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>,  
NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>,

wobei

20

R<sub>A</sub><sup>14</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Alkylen-  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen  
25 gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R<sub>A</sub><sup>15</sup>, R<sub>A</sub><sup>16</sup>,

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-,  
COO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-  
Aryl-, CO-NH-Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest  
35 oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
alkyl-, Aryl-, CO-Aryl-, CO-NH-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl,  
Hetaryl-, CO-NH-Hetaryl-, oder CO-Hetarylrest be-  
deuten,

40

R<sub>A</sub><sup>3</sup>, R<sub>A</sub><sup>4</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X<sub>A</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>A</sub><sup>12</sup>,  
oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-  
sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus  
der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene  
45 Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus  
gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein  
weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter,

M. O. N. A. L. O.

ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert  
sein kann,

wobei

5

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

10

$X_A$  -CO-, -CO-N( $R_x^1$ )-, -N( $R_x^1$ )-CO-, -N( $R_x^1$ )-CO-N( $R_x^{1*}$ )-,  
-N( $R_x^1$ )-CO-O-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N( $R_x^1$ )-, -SO<sub>2</sub>-O-,  
-CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N( $R_x^1$ )-, -N( $R_x^1$ )- oder -  
N( $R_x^1$ )-SO<sub>2</sub>-,

15

$R_A^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,

25

gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,

30

gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest  $R_A^{12}$  bildet zusammen mit  $R_x^1$  oder  $R_x^{1*}$  einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

35

$R_x^1$ ,  $R_x^{1*}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,

40

$R_x^1$ ,  $R_x^{1*}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,

110011100

 $R_A^6$ ,  $R_A^{6*}$ 

Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-  
element I<sub>A</sub><sup>7</sup> beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^{6*}$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

$R_A^7$  Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^7$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

$R_A^8$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

$R_A^9$ ,  $R_A^{10}$   
unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O- $R_A^{14}$ , O- $R_A^{14}$ , S- $R_A^{14}$ , NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, oder beide Reste  $R_A^9$  und  $R_A^{10}$  zusammen in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>14</sup> einen 5 bis 7gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

- R<sub>A</sub><sup>11</sup> Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>,
- 5 R<sub>A</sub><sup>17</sup> Wasserstoff oder in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>16</sup> beide Reste R<sub>A</sub><sup>9</sup> und R<sub>A</sub><sup>17</sup> zusammen einen 5 bis 7gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,
- 10 R<sub>A</sub><sup>18</sup>, R<sub>A</sub><sup>19</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R<sub>G</sub><sup>11</sup> unabhängigen Rest -SO<sub>2</sub>-R<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-OR<sub>G</sub><sup>11</sup>, -CO-NR<sub>G</sub><sup>11</sup>R<sub>G</sub><sup>11\*</sup> oder -CO-R<sub>G</sub><sup>11</sup>
- 15 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,
- 20 Z<sup>5</sup> NR<sub>A</sub><sup>3</sup>, Sauerstoff oder Schwefel
- 25 30 35 bedeutet.

In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement der Formeln I<sub>A</sub><sup>1</sup>, I<sub>A</sub><sup>4</sup>, I<sub>A</sub><sup>7</sup>, I<sub>A</sub><sup>8</sup> oder I<sub>A</sub><sup>9</sup>.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest werden für R<sub>A</sub><sup>1</sup> oder R<sub>A</sub><sup>2</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> beschriebenen Reste, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl verstanden.

Der verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Rest CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl setzt sich für R<sub>A</sub><sup>1</sup> oder R<sub>A</sub><sup>2</sup> in den Struktur-elementen I<sub>A</sub><sup>1</sup>, I<sub>A</sub><sup>2</sup>, I<sub>A</sub><sup>3</sup> oder I<sub>A</sub><sup>17</sup> beispielsweise aus der Gruppe CO und den vorstehenden für R<sub>A</sub><sup>1</sup> oder R<sub>A</sub><sup>2</sup> beschrieben, verzweigten 5 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-resten zusammen.

Unter gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Hetarylalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylresten werden für R<sub>A</sub><sup>1</sup> oder 10 R<sub>A</sub><sup>2</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschriebenen, Reste verstanden.

Die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> setzen sich für R<sub>A</sub><sup>1</sup> oder 15 R<sub>A</sub><sup>2</sup> beispielsweise aus den Gruppen CO-O, O, S, N, CO-N bzw. SO<sub>2</sub>-N und den nachstehend näher beschriebenen Resten R<sub>A</sub><sup>14</sup>, R<sub>A</sub><sup>15</sup> bzw. R<sub>A</sub><sup>16</sup> zusammen.

Ferner können beide Reste R<sub>A</sub><sup>1</sup> und R<sub>A</sub><sup>2</sup> zusammen einen anellierten, 20 gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann, bilden.

25 -R<sub>A</sub><sup>13</sup> und R<sub>A</sub><sup>13\*</sup> bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN,

Halogene, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise vorstehend für R<sub>G</sub><sup>1</sup> beschrieben, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl oder

einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, 35 NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> wie jeweils vorstehend für R<sub>A</sub><sup>1</sup> beschrieben.

Bevorzugte Reste für R<sub>A</sub><sup>13</sup> und R<sub>A</sub><sup>13\*</sup> sind die Reste Wasserstoff, F, Cl, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl oder ein Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Alkylen-Cycloalkyl-, 45 Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylrest werden

für  $R_A^{14}$  in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_G^7$  beschriebenen Reste verstanden.

Unter gegebenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-  
**5** oder Alkylhetarylresten werden für  $R_A^{14}$  in Strukturelement A  
 beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_G^7$  beschrie-  
 benen Reste verstanden.

Bevorzugte Reste für  $R_A^{14}$  sind Wasserstoff, ein verzweigter oder  
**10** unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest und  
 gegebenenfalls substituiertes Benzyl.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
 substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder Arylalkylrest oder einem  
**15** gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-  
 oder Hetarylalkylrest werden für  $R_A^{15}$  oder  $R_A^{16}$  unabhängig von-  
 einander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_A^{14}$   
 beschriebenen Reste verstanden

**20** Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substi-  
 tuierten CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
 CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, COO-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-,  
 CO-NH-Alkylen-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylreste oder die  
 gegebenenfalls substituierten CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-NH-Aryl-,  
**25** CO-NH-Hetaryl- oder CO-Hetarylreste setzten sich für  $R_A^{15}$  oder  $R_A^{16}$   
 beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-O-,  
 -CO-NH- und den entsprechend, vorstehend beschriebenen ver-  
 zweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hetarylalkyl- oder Arylalkylresten oder den ent-  
**30** sprechenden gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetaryl-  
 resten zusammen.

Unter einem Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X<sub>A</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>A</sub><sup>12</sup> wird für R<sub>A</sub><sup>3</sup> oder R<sub>A</sub><sup>4</sup> unabhängig  
 voneinander ein Rest verstanden, der sich aus den entsprechenden  
**35** Resten -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- , (X<sub>A</sub>)<sub>j</sub> und R<sub>A</sub><sup>12</sup> zusammensetzt. Dabei kann n: 0, 1,  
 2 oder 3 und j: 0 oder 1 bedeuten.

X<sub>A</sub> stellt einen zweifach gebundenen Rest, ausgewählt aus der  
 Gruppe -CO-, -CO-N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-, -N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-CO-, -N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-CO-N(R<sub>X</sub><sup>1\*</sup>)-,  
**40** -N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-CO-O-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-O-, -CO-O-,  
 -O-CO-, -O-CO-N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-, -N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)- oder -N(R<sub>X</sub><sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>- dar.

R<sub>A</sub><sup>12</sup> bedeutet Wasserstoff,

**45** einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substi-  
 tuierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben,

einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest,

oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 10 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 15 5-Isoxazolyl, Triazinyl.

Ferner können R<sub>A</sub><sup>12</sup> und R<sub>x</sub><sup>1</sup> oder R<sub>x</sub><sup>1\*</sup> zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

Vorzugsweise bildet der Rest R<sub>A</sub><sup>12</sup> zusammen mit dem Rest R<sub>x</sub><sup>1</sup> oder R<sub>x</sub><sup>1\*</sup> ein cyclisches Amin als C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus, für den Fall, daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z 30 (Benzylloxycarbonyl), Tosyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder -SO<sub>2</sub>-Benzyl ersetzt sein können.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, vorzugsweise - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder Hetarylrest werden für R<sub>x</sub><sup>1</sup> und R<sub>x</sub><sup>1\*</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschriebenen Reste verstanden.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl für R<sub>x</sub><sup>1</sup> und R<sub>x</sub><sup>1\*</sup> sind unabhängig von einander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-O-Alkylen-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-Hetaryl oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl setzen sich vorzugsweise aus den vorstehend beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-, Aryl- oder Hetarylresten und den Resten -CO-, -O-, -SO<sub>2</sub>- zusammen.

Bevorzugte Reste für R<sub>x</sub><sup>1</sup> und R<sub>x</sub><sup>1\*</sup> sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl und Propargyl.

10

R<sub>A</sub><sup>3</sup> und R<sub>A</sub><sup>4</sup> können ferner zusammen einen 3 bis 8gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, bilden, wobei der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

R<sub>A</sub><sup>5</sup> bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben.

R<sub>A</sub><sup>6</sup> und R<sub>A</sub><sup>6\*</sup> bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 30 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl,

-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten zusammengesetzt,

35-

Arylalkylrest, wie vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben,

-CO-O-Alkylen-Aryl- oder -CO-Alkylen-Arylrest wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen 40 Arylalkylresten zusammengesetzt,

-CO-O-Allyl- oder -CO-Allylrest,

oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, wie beispielsweise vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> 45 beschrieben.

Ferner können beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^{6*}$  in Strukturelement IA<sup>7</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche 5 Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

$R_A^7$  bedeutet Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für  $R_A^6$  beschrieben, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-,

10 Arylalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für  $R_L^{14}$  beschrieben, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der sich aus der Gruppe -O-CO- und beispielsweise aus den vorstehend erwähnten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten zusammensetzt oder einen gegebenenfalls 15 substituierten -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest der sich aus den Gruppen -O- bzw. -O-CO- und beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend für  $R_G^7$  beschriebenen Resten zusammensetzt

20 Ferner können beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^7$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

25 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder Arylalkylrest werden für  $R_A^8$  in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_A^{15}$  beschriebenen Reste verstanden, wobei sich die Reste CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

30 SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl oder CO-O-Alkylen-Aryl analog zu den anderen zusammengesetzten Resten aus der Gruppe CO, SO<sub>2</sub> oder COO und beispielsweise aus dem entsprechenden vorstehend für  $R_A^{15}$  beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, Aryl- oder der Arylalkylresten zusammensetzten und diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest werden 40 jeweils für  $R_A^9$  oder  $R_A^{10}$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_A^{14}$  beschriebenen Reste verstanden, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl.

Unter einem Rest  $\text{CO-O-R}_A^{14}$ ,  $\text{O-R}_A^{14}$ ,  $\text{S-R}_A^{14}$ ,  $\text{SO}_2-\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,  $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  oder  $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  werden jeweils für  $\text{R}_A^9$  oder  $\text{R}_A^{10}$  unabhängig von einander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $\text{R}_A^{13}$  beschriebenen Reste verstanden.

5

Ferner können beide Reste  $\text{R}_A^9$  und  $\text{R}_A^{10}$  zusammen in Strukturelement  $\text{I}_A^{14}$  einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter Substituenten werden in diesem Fall insbesondere Halogen, CN, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substi-  
15 tuierter  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylrest, wie beispielsweise Methyl oder Trifluor-methyl oder die Reste  $\text{O-R}_A^{14}$ ,  $\text{S-R}_A^{14}$ ,  $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,  $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  oder  $-((\text{R}_A^8)\text{HN})\text{C}=\text{N}-\text{R}_A^7$  verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls sub-  
20 stituierten  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substi-tuierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest  $\text{CO-O-R}_A^{14}$ ,  $\text{O-R}_A^{14}$ ,  $\text{S-R}_A^{14}$ ,  $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ ,  $\text{SO}_2-\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  oder  $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$  werden für  $\text{R}_A^{11}$  beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $\text{R}_A^9$  beschriebenen Reste verstanden.

25

Ferner können im Strukturelement  $\text{I}_A^{16}$  beide Reste  $\text{R}_A^9$  und  $\text{R}_A^{17}$  zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten  
30 kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder ver-schiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substi-tuierten  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl-,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkinyl-,  
35  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylen- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substi-tuierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, Arylalkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl-  
40 oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest  $-\text{SO}_2-\text{R}_G^{11}$ ,  $-\text{CO-OR}_G^{11}$ ,  $-\text{CO-NR}_G^{11}\text{R}_G^{11*}$  oder  $-\text{CO-R}_G^{11}$  werden für  $\text{R}_A^{18}$  und  $\text{R}_A^{19}$  unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für  $\text{R}_G^{12}$  beschriebenen Reste, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substi-tuierten  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkylrest  
45 verstanden.

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  bedeuten unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen, wie beispielsweise C-F, C-Cl, C-Br oder C-I oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielweise einem vorstehend für R<sub>A</sub><sup>6</sup> beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest zusammensetzt oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R<sub>A</sub><sup>7</sup> beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest zusammensetzt.

10

$Z^5$  bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder einen Rest N(R<sub>A</sub>)<sup>8</sup>.

Bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement A gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements A zusammen.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform wird unter dem Spacerstrukturelement E ein Strukturelement verstanden, daß aus einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-Kohlenwasserstoffrest und/oder aus einem 4- bis 20gliedrigen, gegebenenfalls substituierten-und-Heteroatome-enthaltenden, aliphatischen oder aromatischen mono- oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest besteht.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform wird das Spacerstrukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> folgende Bedeutung haben:

35 E<sup>1</sup> ein Teilstrukturelement der Formel I<sub>E1</sub>

$$-(Y_E)_{k1} - (CR_E^{11}RE^{12})_c - (QE)_{k2} - (CR_E^{13}RE^{14})_d - I_{E1}$$

und

40

E<sup>2</sup> ein Teilstrukturelement der Formel I<sub>E2</sub>

$$-(NR_E^{11})_{k3} - (CR_E^{15}RE^{16})_f - (ZE)_{k4} - (CR_E^{17}RE^{18})_g - (XE)_{k5} - (CR_E^{19}RE^{10})_h - (NR_E^{11*})_{k6} -$$

45

I<sub>E2</sub>,

wobei

c, d, f, g, h  
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

5

k1, k2, k3, k4, k5, k6  
unabhängig voneinander 0 oder 1,

10  $x_E$ ,  $Q_E$

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

20

unabhängig voneinander CO,  $\text{CO-NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{CO}$ , Schwefel, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2-\text{NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{SO}_2$ , CS,  $\text{CS-NR}_E^{12}$ ,  $\text{NR}_E^{12}-\text{CS}$ , CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen,  $\text{CR}_E^{13}-\text{O-CR}_E^{14}$ ,  $\text{C}=\text{CR}_E^{13}\text{R}_E^{14}$ ,  $\text{CR}_E^{13}=\text{CR}_E^{14}$ ,  $-\text{CR}_E^{13}(\text{OR}_E^{15})-\text{CHR}_E^{14}-$  oder  $-\text{CHR}_E^{13}-\text{CR}_E^{14}(\text{OR}_E^{15})-$ ,

25

$\text{R}_E^1$ ,  $\text{R}_E^2$ ,  $\text{R}_E^3$ ,  $\text{R}_E^4$ ,  $\text{R}_E^5$ ,  $\text{R}_E^6$ ,  $\text{R}_E^7$ ,  $\text{R}_E^8$ ,  $\text{R}_E^9$ ,  $\text{R}_E^{10}$   
unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest  $-(\text{CH}_2)_x-(\text{W}_E)_z-\text{R}_E^{17}$ , einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von einander jeweils zwei Reste  $\text{R}_E^1$  und  $\text{R}_E^2$  oder  $\text{R}_E^3$  und  $\text{R}_E^4$  oder  $\text{R}_E^5$  und  $\text{R}_E^6$  oder  $\text{R}_E^7$  und  $\text{R}_E^8$  oder  $\text{R}_E^9$  und  $\text{R}_E^{10}$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

30

35

40

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1,

45

$\text{W}_E$   $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO-N}(\text{R}_w^2)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO-N}(\text{R}_w^{2*})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO-O}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_w^2)-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CO-O}-$ ,  $-\text{O-CO}-$ ,  $-\text{O-CO-N}(\text{R}_w^2)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_w^2)-$  oder  $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{SO}_2-$ ,

- R<sub>w</sub><sup>2</sup>, R<sub>w</sub><sup>2\*</sup>  
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder 5 einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,
- 10 R<sub>E</sub><sup>17</sup> Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, 15 einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 20 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, 25 gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R<sub>E</sub><sup>17</sup> bildet zusammen mit R<sub>w</sub><sup>2</sup> oder R<sub>w</sub><sup>2\*</sup> einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,
- 30 R<sub>E</sub><sup>11</sup>, R<sub>E</sub><sup>11\*</sup>  
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, 35 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl-, 40 SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Hetarylrest,
- 45

$R_E^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO-R<sub>E</sub><sup>16</sup>, COOR<sub>E</sub><sup>16</sup> oder SO<sub>2</sub>-R<sub>E</sub><sup>16</sup>,

- 5                     $R_E^{13}$ ,  $R_E^{14}$   
                   unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 10                   $R_E^{15}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 15                   $R_E^{16}$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
- 20                  bedeuten.

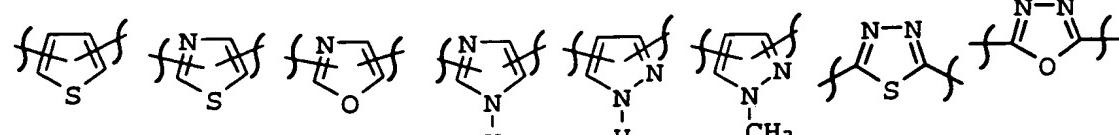
Der Koeffizient c bedeutet vorzugsweise 0 oder 1, der Koeffizient d vorzugsweise 1 oder 2; die Koeffizienten f, g, h unabhängig voneinander vorzugsweise 0 oder 1, k<sup>6</sup> vorzugsweise 0.

Unter einem gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe oder Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können werden für Q<sub>E</sub> und X<sub>E</sub> unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Arylen, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphtylen, gegebenfalls substituiertes Hetaryl wie beispielsweise die Reste

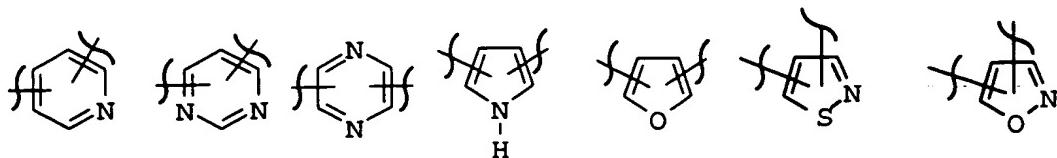
42



5

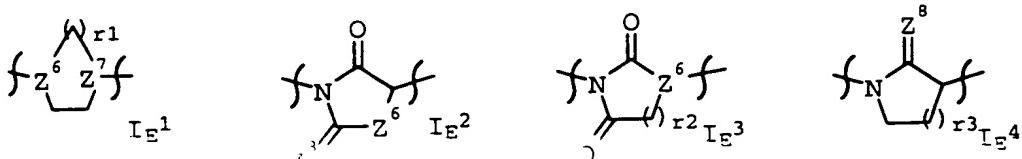


10

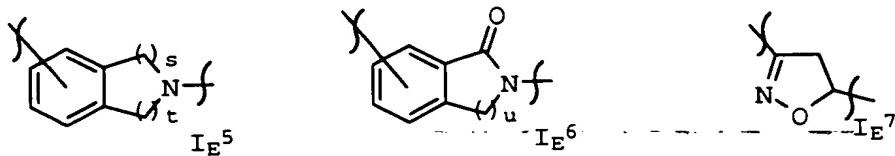


sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste  
der Formeln I<sub>E</sub><sup>1</sup> bis I<sub>E</sub><sup>11</sup> verstanden,

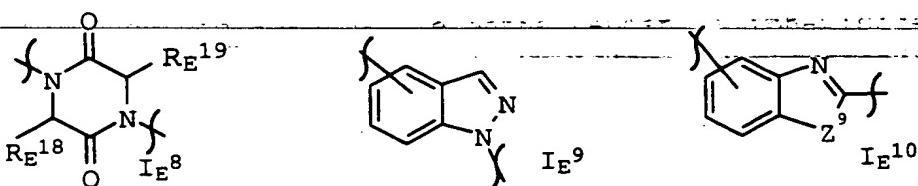
15



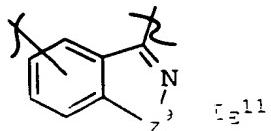
20



25



30



35

wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann. Unter aliphatischen Kohlenwasserstoffen werden beispielsweise gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe verstanden.

40

Z<sup>6</sup> und Z<sup>7</sup> bedeuten unabhängig voneinander CH oder Stickstoff.

Z<sup>8</sup> bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH

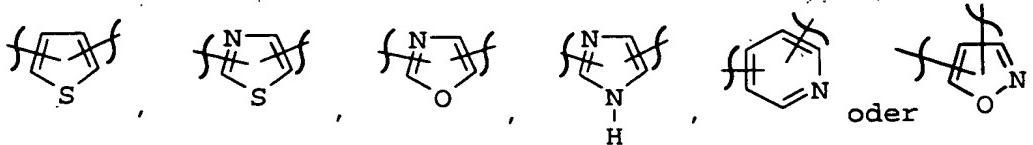
45 Z<sup>9</sup> bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NR<sub>E</sub><sup>20</sup>.

r<sub>1</sub>, r<sub>2</sub>, r<sub>3</sub> und t bedeuten unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3.

s und u bedeuten unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

5 Besonders bevorzugt bedeuten X<sub>E</sub> und Q<sub>E</sub> unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes Phenyl, einen Rest

10



sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln I<sub>E</sub><sup>1</sup>, I<sub>E</sub><sup>2</sup>, I<sub>E</sub><sup>3</sup>, I<sub>E</sub><sup>4</sup> und I<sub>E</sub><sup>7</sup>, wobei der Einbau der Reste 15 in beiden Orientierungen erfolgen kann.

R<sub>E</sub><sup>18</sup> und R<sub>E</sub><sup>19</sup> bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CN, -COOH, eine Hydroxygruppe, Halogen einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,

20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

25 R<sub>E</sub><sup>20</sup> bedeutet unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-,

30 CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest.

35 Y<sub>E</sub> und Z<sub>E</sub> bedeuten unabhängig voneinander CO, CO-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-CO, Schwefel, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>, CS, CS-NR<sub>E</sub><sup>12</sup>, NR<sub>E</sub><sup>12</sup>-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR<sub>E</sub><sup>13</sup>-O-CR<sub>E</sub><sup>14</sup>, C(=CR<sub>E</sub><sup>13</sup>RE<sup>14</sup>), CR<sub>E</sub><sup>13</sup>=CR<sub>E</sub><sup>14</sup>, -CR<sub>E</sub><sup>13</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-CHR<sub>E</sub><sup>14</sup>- oder -CHR<sub>E</sub><sup>13</sup>-CR<sub>E</sub><sup>14</sup>(OR<sub>E</sub><sup>15</sup>)-, vorzugsweise CO, SO<sub>2</sub> und Sauerstoff.

40

R<sub>E</sub><sup>12</sup> bedeutet Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest,

45 wie beispielsweise entsprechend vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschrieben

oder einen Rest  $\text{CO}-\text{R}_E^{16}$ ,  $\text{COOR}_E^{16}$  oder  $\text{SO}_2-\text{R}_E^{16}$ , vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Allyl, Propargyl und Cyclopropyl.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkenyl-}$  oder  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkinylrest}$  oder einem gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ , Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, werden für  $\text{R}_E^{13}$ ,  $\text{R}_E^{14}$  oder  $\text{R}_E^{15}$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $\text{R}_G^7$  beschriebenen Reste verstanden.

10

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkoxyrest}$  werden für  $\text{R}_E^{13}$  oder  $\text{R}_E^{14}$  unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für  $\text{R}_A^{14}$  beschriebenen  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkoxyreste}$  verstanden.

15

Bevorzugte Alkylen-Cycloalkylreste sind für  $\text{R}_E^{13}$ ,  $\text{R}_E^{14}$  oder  $\text{R}_E^{15}$  unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für  $\text{R}_G^7$  beschriebenen  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_7\text{-Alkylen-}$  oder  $\text{C}_1\text{-Cycloalkylreste}$ .

20

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkenyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkinyl-}$  oder  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_5\text{-Alkylen-}$  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkoxyrest}$ , oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkylen-}$  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ , Arylalkyl-,

25  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkylen-}$  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Heterocycloalkyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-Alkylen-}$  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Hetero-}$  cycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest werden für  $\text{R}_E^{16}$  beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $\text{R}_G^{11}$  beschriebenen Reste verstanden.

30

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkenyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6\text{-Alkinyl-}$  oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ , Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für  $\text{R}_E^1$ ,  $\text{R}_E^2$ ,  $\text{R}_E^3$ ,  $\text{R}_E^4$ ,  $\text{R}_E^5$ ,  $\text{R}_E^6$ ,  $\text{R}_E^7$ ,  $\text{R}_E^8$  oder  $\text{R}_E^{10}$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vor-

35

stehend für  $\text{R}_G^7$  erwähnten Reste verstanden.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $\text{R}_E^3$  und  $\text{R}_E^4$  oder  $\text{R}_E^5$  und  $\text{R}_E^6$  oder  $\text{R}_E^7$  und  $\text{R}_E^8$  oder  $\text{R}_E^9$  und  $\text{R}_E^{10}$  zusammen einen 40 3- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden.

Der Rest  $-(\text{CH}_2)_x-(\text{W}_E)_z-\text{R}_E^{17}$  setzt sich aus einem  $\text{C}_0\text{-}\text{C}_4\text{-Alkylenrest}$ , 45 gegebenenfalls einem Bindungselement  $\text{W}_E$  ausgewählt aus der Gruppe

-CO-, -CO-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-N(R<sub>w</sub><sup>2\*</sup>)-; -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-O-,  
 -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-O-, -CO-O-, -O-CO-,  
 -O-CO-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)- oder -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-SO<sub>2</sub>-, vorzugsweise ausgewählt  
 aus der Gruppe -CO-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-, -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-CO-, -O-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-,  
 5 -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)- oder -N(R<sub>w</sub><sup>2</sup>)-SO<sub>2</sub>-, und dem Rest R<sub>E</sub><sup>17</sup> zusammen, wobei

R<sub>w</sub><sup>2</sup> und R<sub>w</sub><sup>2\*</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

- 10 Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest, vorzugsweise unabhängig voneinander Wasser-

- 15 stoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl, Propargyl, und

R<sub>E</sub><sup>17</sup>

Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, IN. Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest,

- 20 einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkyl- oder 25 C<sub>1</sub>-C-Alkylen-C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, 30 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder 35 aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 40 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl oder Triazinyl,

45

bedeuten.

46

Ferner können  $R_E^{17}$  und  $R_W^2$  oder  $R_W^{2*}$  zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

5

Vorzugsweise bilden die Reste  $R_E^{17}$  und  $R_W^2$  oder  $R_W^{2*}$  zusammen ein cyclisches Amin als C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Heterocyclus, für den Fall, daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl,

- 10 N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzylloxycarbonyl), Tosyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder  
15 -SO<sub>2</sub>-Benzyl ersetzt sein können.

Bevorzugte Reste für  $R_E^1$ ,  $R_E^2$ ,  $R_E^3$ ,  $R_E^4$ ,  $R_E^5$ ,  $R_E^6$ ,  $R_E^7$ ,  $R_E^8$ ,  $R_E^9$  oder  $R_E^{10}$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

- 20 Alkylrest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder der Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(W<sub>E</sub>)<sub>z</sub>-R<sub>E</sub><sup>17</sup>.

Besonders bevorzugte Reste für  $R_E^1$ ,  $R_E^2$ ,  $R_E^3$ ,  $R_E^4$ ,  $R_E^5$ ,  $R_E^6$ ,  $R_E^7$ ,  $R_E^8$ ,  $R_E^9$  oder  $R_E^{10}$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein ver-

- 25 zweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, insbesondere Methyl.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-,

- 30 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl werden für R<sub>E</sub><sup>11</sup> und R<sub>E</sub><sup>11\*</sup> in Strukturelement E unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R<sub>G</sub><sup>7</sup> beschriebenen Reste verstanden.

35

Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Reste CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxalkyl, CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O-Alkylen-Aryl, CO-NH-Alkylen-Aryl,

- 40 CO-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-Hetaryl, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl, SO<sub>2</sub>-Hetaryl oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Hetaryl setzen sich für R<sub>E</sub><sup>11</sup> und R<sub>E</sub><sup>11\*</sup> unabhängig voneinander beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen CO, COO, CONH oder SO<sub>2</sub> und den entsprechenden vorstehend erwähnten Resten zusammen.

45

Bevorzugte Reste für  $R_E^{11}$  oder  $R_E^{11*}$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkinyl- oder Arylalkylrest, oder ein gegebenenfalls substituierter Hetaryl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest.

Besonders bevorzugte Reste für  $R_E^{11}$  oder  $R_E^{11*}$  sind Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl oder Propargyl.

- 10 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E<sub>1</sub> stellt das Strukturelement E<sub>1</sub> einen Rest -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenrest dar.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E verwendet man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I<sub>E1E2</sub>.

• E<sub>2</sub> - E<sub>1</sub> •

[§152]

- 20 wobei die Strukturelemente E<sub>2</sub> und E<sub>1</sub> die vorstehend beschriebene Bedeutung haben.

Bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement E gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements E zusammen.

- 30 Bevorzugte Strukturelemente B setzen sich entweder aus dem bevorzugten Strukturelement A zusammen, während E weit variabel ist oder aus dem bevorzugten Strukturelement E zusammen, während A weit variabel ist.

35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel I können auch in anderen tautomeren Formen vorliegen.

- 45 Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von physiologisch verträglichen Salzen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I unter physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielhaft sei hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen zur freien Carbonsäuregruppe hydrolyzierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente B, bzw. A geeignet, die das Strukturelement B bzw. A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

10

Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I weist jeweils eines der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

15

Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils zwei der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

20

Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils alle drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

25

Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G auf, während die Strukturelemente B und L weit variabel sind.

Bei besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I ist beispiels-

30

weise B durch das Strukturelement A-E- ersetzt und die Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

35

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

40

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I bei denen A-E- für B- steht sind im folgenden aufgelistet, wobei die Zahl vor dem Textblock für die Nummer einer individualisierten Verbindung der Formel I steht, und im Textblock A-E-G-L die Abkürzungen getrennt durch einen Bindungsstrich jeweils für ein einzelnes Strukturelement A, E, G oder L stehen und die Bedeutung

der Abkürzungen der Strukturelemente nach der Tabelle erläutert wird.

Nr. A-E-G-L

5

- 1 bhs-dibema2-mmophec-es
- 2 gua-mepipe2-phec-es
- 3 gua-35thima2-4phaz-es
- 4 bhs-apma2-pclphec-es
- 10 5 gua-a23thima2-4bec-es
- 6 bim-dibema2-4bec-es
- 7 2py-bam2-pipmaz-es
- 8 bim-bam2-mmphec-es
- 9 2py-a23thima2-thec-es
- 15 10 gua-pipa2-4pec-es
- 11 dhim-35thima2-thec-es
- 12 gua-a24thima2-amaz-es
- 13 bim-pymaz-phes-es
- 14 gua-a24thima2-3bzlaz-es
- 20 15 bhs-inda2-thec-es
- 16 2py-a24thima2-3bec-nes
- 17 gua-a24thima2-phaz-es
- 18 gua-bam2-pymaz-es
- 19 gua-me35thima2-phec-es
- 25 20 2py-dibema2-4pec-es
- 21 bhs-35thima2-thec-gs
- 22 bhs-aaf-3bec-es
- 23 im -35thima2-thec-es
- 24 bhs-a23thima2-3ipec-es
- 30 25 bim-pipa2-4pec-es
- 26 bhs-mea2-thec-es
- 27 gua-dibema2-7cmc-es
- 28 2py-apma2-phaz-es
- 29 bhs-apma2-7cmc-es
- 35 30 thpym-bam2-4pec-es
- 31 bim-me35thima2-4pec-es
- 32 bim-a24thima2-3bec-es
- 33 bhs-me42thiaz2-phaz-es
- 34 2py-42thiaz2-thec-es
- 40 35 2py-pipa2-cpec-es
- 36 bim-35thima2-pymaz-es
- 37 bhs-a23thima2-3bec-es
- 38 2py-apma2-ppec-es
- 39 bhs-35thima2-pclphec-es
- 45 40 2py-but-a-3bec-es
- 41 bim-a23thima2-7cmc-gs
- 42 bhs-hexa-thec-es

M 03.11.00

43 bim-a23thima2-4pec-f2es  
44 2py-35thima2-7cmc-es  
45 gua-chex2-4pec-es  
46 bhs-edia2-thecl-es  
5 47 bhs-bam2-phaz-es  
48 amim-35thima2-3bec-es  
49 clim-apma2-3bec-es  
50 gua-pipa2-phec-mals  
51 am2py-a24thima2-thecl-es  
10 52 bhs-apma2-phaz-gs  
53 2py-inda2-thecl-es  
54 bim-35thima2-mmophec-es  
55 2py-inda2-3bec-es  
56 2py-mepipe2-thecl-es  
15 57 bim-bam2-thecl-es  
58 bim-bam2-4phaz-es  
59 2py-apma2-3bec-es  
60 bhs-a23thima2-phophec-es  
61 bim-dibema2-thecl-es  
20 62 mam2py-a24thima2-phaz-es  
63 2py-mea2-3bec-es  
64 bim-penta-4pec-es  
65 gua-prodia2-7cmc-es  
66 bhs-dibema2-cpec-es  
25 67 2py-hexa-phaz-es  
68 gua-apma2-3ipec-es  
69 bim-apma2-phec-ms  
70 gua-35thima2-phec-ps  
71 bim-pipa2-3bec-es  
30 72 gua-a23thima2-phec-es  
73 2py-42thiaz2-phaz-es  
74 bim-me35thima2-7cmc-es  
75 bhs-bam2-mpphc-es  
76 gua-dibema2-thecl-es  
35 77 clim-bam2-thecl-es  
78 dimethylpym-a23thima2-thecl-es  
79 gua-dibema2-4pec-es  
80 bhs-apma2-3bzlaz-es  
81 gua-a24thima2-4pec-es  
40 82 bhs-pyma2-phaz-es  
83 gua-apma2-7cmc-es  
84 bhs-a23thima2-4phaz-es  
85 bhs-penta-3bec-es  
86 gua-aof-7cmc-es  
45 87 2py-a23thima2-phaz-ms  
88 bim-dibema2-phaz-es  
89 bim-35thima2-phec-as

M 00-11-00

- 90 bim-apma2-cpec-es  
91 bhs-pipa2-3bec-nes  
92 2py-pipa2-mmophec-es  
93 bhs-35thima2-3bec-es  
**5** 94 bhs-dibema2-phaz-es  
95 gua-pipa2-3bec-es  
96 bim-pipa2-phec-es  
97 gua-42thiaz2-phec-es  
98 pippy-a24thima2-4pec-es  
**10** 99 2py-35thima2-thecl-es  
100 2py-bam2-7cmc-es  
101 2py-35thima2-pmophec-es  
102 bhs-dibema2-thecl-es  
103 bim-aof-4pec-es  
**15** 104 bim-hexa-phec-es  
105 2py-a24thima2-7cmc-es  
106 gua-a24thima2-phec-gs  
107 gua-a24thima2-7cmc-es  
108 clim-a24thima2-7cmc-es  
**20** 109 gua-apma2-4pec-es  
110 bim-35thima2-cpec-es  
111 2py-me35thima2-thecl-es  
112 bhs-a24thima2-dbc-es  
113 bim-bam2-4pec-es  
**25** 114 amim-a24thima2-4pec-es  
115 2py-dibema2-amec-es  
116 2py-a23thima2-dbc-es  
117 bim-bam2-4pec-ps  
118 2py-bam2-mmophec-es  
**30** 119 bim-apma2-3bec-es  
120 bhs-pdagk-thecl-es  
121 gua-42thiaz2-7cmc-es  
122 gua-a23thima2-thecl-es  
123 bim-apma2-4pec-es  
**35** 124 thpym=35thima2-phec-es  
125 bim-bam2-7cmc-es  
126 mam2py-bam2-4pec-es  
127 bhs-edia2-3bec-es  
128 bhs-a23thima2-amec-es  
**40** 129 gua-dibema2-3bec-es  
130 bim-me42thiaz2-7cmc-es  
131 bhs-a23thima2-phec-es  
132 bim-dibema2-mpphecl-es  
133 2py-prodia2-thecl-es  
**45** 134 bhs-bam2-mophaz-es  
135 bhs-a24thima2-7cmc-es  
136 im -dibema2-4pec-es

M 00.11.00

- 137 imhs-a24thima2-thece-s  
138 bhs-a24thima2-dmaphec-es  
139 2py-pipa2-dmaphec-es  
140 2py-a24thima2-4pec-es  
**5** 141 2py-dibema2-7cmc-es  
142 bhs-apma2-phaz-es  
143 gua-pipa2-mophaz-es  
144 dhim-dibema2-4pec-es  
145 gua-pipa2-mpphec-es  
**10** 146 bim-a23thima2-4pec-es  
147 2py-dibema2-4phaz-es  
148 bim-42thiaz2-4pec-es  
149 am2py-dibema2-3bec-es  
150 bim-pipa2-7cmc-es  
**15** 151 gua-bam2-dmaphec-es  
152 bhs-pipa2-amec-es  
153 2py-apma2-mpphec-es  
154 2py-amec2-3bec-es  
155 bim-apma2-7cmc-es  
**20** 156 bim-a23thima2-pclphec-es  
157 gua-a24thima2-pclphec-es  
158 bim-a23thima2-phec-es  
159 bim-a24thima2-4pec-es  
160 bhs-a23thima2-7cmc-es  
**25** 161 dimethylpym-dibema2-phaz-es  
162 2py-me25thima2-3bec-es  
163 bhs-aof-thece-s  
164 gua-dibema2-phec-f2es  
165 amim-a23thima2-phec-es  
**30** 166 2py-bam2-pclphec-es  
167 bhs-pyma2-thece-s  
168 2py-a24thima2-3bec-es  
169 bim-bam2-phec-es  
170 bim-35thima2-7cmc-es  
**35** 171 bhs-35thima2-pipmaz-es  
172 bim-prodia2-phec-es  
173 bim-35thima2-phec-es  
174 gua-edia3-4pec-es  
175 gua-a23thima2-ppec-es  
**40** 176 gua-pipeme2-phec-es  
177 gua-dibema2-phaz-es  
178 2py-bam2-3bec-es  
179 bhs-bam2-3bec-mals  
180 am2py-apma2-7cmc-es  
**45** 181 bhs-bam2-pmophec-es  
182 gua-bam2-7cmc-es  
183 gua-butaphec-es

M 00-11.00

- 184 bim-pyma2-7cmc-es  
185 2py-pipa2-thecl-ms  
186 bhs-dibema2-dmaphec-es  
187 bim-a24thima2-ppec-es  
**5** 188 am2py-bam2-7cmc-es  
189 bim-butaa-7cmc-es  
190 im -pipa2-phec-es  
191 gua-dibema2-4pec-gs  
192 2py-butaa-thecl-es  
**10** 193 2py-pipa2-7cmc-es  
194 2py-apma2-phec-es  
195 bim-pipa2-phec-gs  
196 bim-me25thima2-phec-es  
197 2py-pyma2-3bec-es  
**15** 198 gua-bam2-pmophec-es  
199 gua-35thima2-4pec-es  
200 2py-pipeme2-thecl-es  
201 bhs-35thima2-phaz-es  
202 bhs-edia3-phaz-es  
**20** 203 2py-apma2-thecl-pms  
204 im -apma2-phaz-es  
205 bim-chex2-phec-es  
206 bhs-35thima2-4pec-es  
207 gua-a23thima2-phaz-es  
**25** 208 2py-me25thima2-phaz-es  
209 2py-a23thima2-pmophec-es  
210 bhs-chex2-3bec-es  
211 2py-dibema2-3ipec-es  
212 2py-bam2-phec-es  
**30** 213 bhs-dibema2-phec-es  
214 bim-a24thima2-thecl-es  
215 bim-pipa2-thecl-es  
216 bhs-butaa-phaz-es  
217 bhs-mepipe2-phaz-es  
**35** 218 gua-butaa-4pec-es  
219 am2py-a23thima2-phaz-es  
220 gua-bam2-thecl-es  
221 gua-pdagk-4pec-es  
222 bim-pdagk-phec-es  
**40** 223 2py-35thima2-phec-es  
224 gua-35thima2-7cmc-es  
225 gua-bam2-3bec-es  
226 bhs-bam2-3bec-es  
227 gua-a23thima2-7cmc-es  
**45** 228 bhs-aepi2-thecl-es  
229 clim-pipa2-7cmc-es  
230 2py-a23thima2-3bec-es

11.03.11.00

- 231 bim-a23thima2-3bzlaz-es  
232 bhs-pipa2-3bec-es  
233 bim-pipa2-mmphec-es  
234 clim-dibema2-phec-es  
**5** 235 bhs-aepi2-3bec-es  
236 2py-apma2-4pec-es  
237 dhim-a23thima2-7cmc-es  
238 bim-pipa2-pclphec-es  
239 gua-mepipe2-7cmc-es  
**10** 240 gua-35thima2-3ipec-es  
241 bhs-chex2-thecl-es  
242 bim-inda2-7cmc-es  
243 bhs-pipa2-phaz-es  
244 imhs-pipa2-thecl-es  
**15** 245 gua-apma2-4phaz-es  
246 gua-me25thima2-4pec-es  
247 gua-35thima2-phec-es  
248 bim-pipa2-4phaz-es  
249 2py-a24thima2-4phaz-es  
**20** 250 2py-me42thiaz2-3bec-es  
251 imhs-apma2-phec-es  
252 bhs-pipeme2-thecl-es  
253 dhim-a24thima2-phec-es  
254 2py-a23thima2-7cmc-es  
**25** 255 2py-pipa2-pymaz-es  
256 2py-me35thima2-3bec-es  
257 bim-apma2-7cmc-as  
258 bhs-35thima2-amaz-es  
259 mam2py-dibema2-thecl-es  
**30** 260 dimethpym-apma2-4pec-es  
261 bhs-bam2-4bec-es  
262 2py-a23thima2-cpec-es  
263 mam2py-35thima2-phec-es  
264 am2py-apma2-phec-es  
**35** 265 gua-a23thima2-4pec-es  
266 bim-a24thima2-phec-es  
267 2py-pipa2-thecl-es  
268 2py-dibema2-thecl-es  
269 pippy-pipa2-4pec-es  
**40** 270 bim-dibema2-7cmc-es  
271 bim-dibema2-phec-es  
272 gua-pdagk-7cmc-es  
273 bhs-35thima2-thecl-es  
274 bhs-a23thima2-mmphec-es  
**45** 275 bhs-a23thima2-thecl-nes  
276 bim-me25thima2-7cmc-es  
277 2py-a24thima2-phec-es

M 03.11.00

- 278 gua-bam2-dbc-es  
 279 amim-dibema2-7cmc-es  
 280 2py-a23thima2-4pec-es  
 281 thpym-dibema2-thece-s  
**5** 282 2py-pipa2-phes-es  
 283 bhs-a24thima2-pymaz-es  
 284 gua-dibema2-amaz-es  
 285 dhim-bam2-3bec-es  
 286 gua-bam2-7cmc-ms  
**10** 287 bhs-edia3-thece-s  
 288 bim-a24thima2-phes-mals  
 289 bim-a24thima2-mophaz-es  
 290 gua-dibema2-phes-es  
 291 bhs-pipa2-4pec-es  
**15** 292 bhs-apma2-pipmaz-es  
 293 gua-dibema2-pipmaz-es  
 294 gua-aepi2-4pec-es  
 295 bim-pipa2-4pec-es  
 296 bim-me2-7cmc-es  
**20** 297 gua-pipa2-pmophec-es  
 298 imhs-bam2-7cmc-es  
 299 gua-a24thima2-7cmc-f2es  
 300 thpym-a23thima2-3bec-es  
 301 bim-mepipe2-7cmc-es  
**25** 302 thpym-pipa2-phaz-es  
 303 bim-aaf-7cmc-es  
 304 bim-edia3-phes-es  
 305 2py-a24thima2-thece-s  
 306 bim-pipa2-phaz-es  
**30** 307 dimethpym-bam2-phes-es  
 308 bim-a24thima2-phaz-es  
 309 bhs-bam2-phaz-pms  
 310 2py-35thima2-3bec-es  
 311 2py-35thima2-mophaz-es  
**35** 312 gua-apma2-phaz-es  
 313 bim-apma2-phaz-es  
 314 gua-35thima2-7cmc-nes  
 315 bhs-pipa2-phes-es  
 316 bhs-mepipe2-3bec-es  
**40** 317 gua-pipa2-phaz-es  
 318 2py-a23thima2-phes-es  
 319 2py-pipa2-4pec-es  
 320 gua-apma2-mmphes-es  
 321 2py-apma2-7cmc-es  
**45** 322 bhs-a24thima2-phes-es  
 323 bhs-a23thima2-4pec-es  
 324 bim-35thima2-phaz-es

M 00 · 11 · 00

- 325 bim-pipeme2-7cmc-es  
326 bhs-42thiaz2-3bec-es  
327 pippy-a23thima2-phec-es  
328 2py-aof-thecl-es  
**5** 329 2py-pdagk-phaz-es  
330 gua-aepi2-7cmc-es  
331 dimethpym-pipa2-3bec-es  
332 gua-35thima2-amec-es  
333 bhs-inda2-phaz-es  
**10** 334 2py-pipeme2-3bec-es  
335 gua-apma2-4pec-nes  
336 gua-edia2-4pec-es  
337 gua-a24thima2-phec-es  
338 gua-apma2-3bec-es  
**15** 339 gua-aaf-phec-es  
340 gua-apma2-thecl-es  
341 bim-apma2-pymaz-es  
342 amim-bam2-phaz-es  
343 2py-a24thima2-amec-es  
**20** 344 bim-pdagk-7cmc-es  
345 bim-pipa2-3bzlaz-es  
346 2py-mea2-phaz-es  
347 amim-bam2-phaz-es  
348 2py-pipa2-3bec-es  
**25** 349 dhim=apma2-phaz-es  
350 2py-35thima2-4pec-es  
351 bhs-aof-3bec-es  
352 2py-dibema2-phaz-nes  
353 gua-a24thima2-3bec-es  
**30** 354 bhs-dibema2-pymaz-es  
355 bim-a24thima2-4bec-es  
356 bhs-bam2-4pec-es  
357 bim-35thima2-thecl-es  
358 gua-penta-phec-es  
**35** 359 bim-butu-4pec-es  
360 bhs-apma2-amaz-es  
361 dimethpym-a24thima2-3bec-es  
362 gua-a23thima2-7cmc-mals  
363 gua-dibema2-3bzlaz-es  
**40** 364 2py-edia2-3bec-es  
365 2py-aaf-thecl-es  
366 gua-a24thima2-7cmc-es  
367 2py-dibema2-mmphec-es  
368 bhs-apma2-3bec-es  
**45** 369 bim-dibema2-ppec-es  
370 gua-35thima2-phaz-es  
371 2py-me42thiaz2-thecl-es

M 03.11.00

- 372 bim-35thima2-dbc-es  
373 bhs-prodia2-3bec-es  
374 gua-35thima2-mmphec-es  
375 bhs-hexa-3bec-es  
**5** 376 bhs-penta-phaz-es  
377 dhim-pipa2-phec-es  
378 gua-bam2-phec-es  
379 2py-apma2-phaz-mals  
380 bim-apma2-dbc-es  
**10** 381 gua-inda2-phec-es  
382 2py-bam2-thecl-es  
383 gua-pipa2-4bec-es  
384 am2py-35thima2-4pec-es  
385 bim-a24thima2-mpphec-es  
**15** 386 2py-35thima2-4bec-es  
387 bhs-pipa2-7cmc-es  
388 amim-pipa2-4pec-es  
389 bhs-apma2-4pec-es  
390 gua-a23thima2-phec-pms  
**20** 391 bim-35thima2-4pec-es  
392 bhs-a24thima2-thecl-es  
393 thpym-a24thima2-phaz-es  
394 bim-meal-phec-es  
395 bim-a23thima2-thecl-es  
**25** 396 pippy-apma2-thecl-es  
397 2py-35thima2-ppec-es  
398 im-a23thima2-7cmc-es  
399 gua-meal-4pec-es  
400 gua-edia2-7cmc-es  
**30** 401 mam2py-pipa2-phaz-es  
402 bhs-apma2-3bec-f2es  
403 bim-aepi2-phec-es  
404 2py-aepi2-phaz-es  
405 2py-35thima2-thecl-mals  
**35** 406 2py-bam2-phaz-es  
407 am2py-pipa2-thecl-es  
408 bhs-bam2-ppec-es  
409 2py-dibema2-thecl-ps  
410 gua-pipa2-7cmc-es  
**40** 411 gua-bam2-4pec-as  
412 bhs-apma2-thecl-es  
413 clim-35thima2-phaz-es  
414 2py-bam2-amaz-es  
415 bhs-pipa2-phaz-ps  
**45** 416 gua-bam2-phaz-es  
417 bhs-apma2-mmophec-es  
418 gua-a24thima2-thecl-es

11:00 21.10.00

- 419 gua-chex2-7cmc-es  
420 2py-penta-thece-s  
421 2py-edia2-phaz-es  
422 gua-pipa2-phec-es  
**5** 423 bim-chex2-4pec-es  
424 gua-dibema2-mmophec-es  
425 2py-35thima2-phaz-es  
426 bim-dibema2-mophaz-es  
427 bim-me42thiaz2-4pec-es  
**10** 428 2py-pyma2-phaz-es  
429 bhs-a24thima2-3bec-es  
430 2py-penta-phaz-es  
431 bim-dibema2-pmophec-es  
432 gua-pipa2-4pec-pms  
**15** 433 bim-a23thima2-mmophec-es  
434 2py-dibema2-phec-es  
435 gua-a24thima2-pipmaz-es  
436 bim-apma2-phec-es  
437 bhs-pipa2-mpphec-es  
**20** 438 gua-a23thima2-3bec-es  
439 bim-a23thima2-amazz-es  
440 bhs-dibema2-4pec-es  
441 imhs-35thima2-4pec-es  
442 imhs-a23thima2-phaz-es  
**25** 443 bim-bam2-phec-nes  
444 bhs-dibema2-3bec-es  
445 bhs-a24thima2-phaz-es  
446 gua-apma2-7cmc-ps  
447 amim-apma2-thece-s  
**30** 448 bim-edia3-7cmc-es  
449 gua-bam2-cpec-es  
450 gua-inda2-4pec-es  
451 gua-edia3-phec-es  
452 2py-pipa2-dbc-es  
**35** 453 2py-a24thima2-mmphec-es  
454 bim-pipa2-pipmaz-es  
455 2py-a23thima2-dmaphec-es  
456 bim-a23thima2-3bec-es  
457 2py-pdagk-3bec-es  
**40** 458 bim-dibema2-3bec-es  
459 bim-apma2-thece-s  
460 2py-bam2-4pec-es  
461 bhs-me35thima2-3bec-es  
462 gua-35thima2-3bec-es  
**45** 463 pippy-35thima2-3bec-es  
464 2py-bam2-3bec-gs  
465 2py-bam2-3bzlaz-es

M 03.11.00

- 466 bhs-pipeme2-phaz-es  
 467 bim-mepipe2-4pec-es  
 468 bhs-dibema2-thecl-as  
 469 2py-apma2-thecl-es  
**5** 470 bim-35thima2-3bec-es  
 471 bhs-me35thima2-phaz-es  
 472 bim-prodia2-4pec-es  
 473 bhs-meal-phaz-es  
 474 gua-a24thima2-mmophec-es  
**10** 475 gua-pipeme2-4pec-es  
 476 bim-a23thima2-phaz-es  
 477 gua-prodia2-phec-es  
 478 gua-dibema2-pclphc-es  
 479 bhs-aaf-phaz-es  
**15** 480 2py-chex2-phaz-es  
 481 bim-35thima2-dmaphec-es  
 482 imhs-dibema2-3bec-es  
 483 2py-bam2-thecl-es  
 484 bhs-35thima2-phec-es  
**20** 485 bim-a23thima2-7cmc-es  
 486 bhs-apma2-phec-es  
 487 bim-apma2-pmophec-es  
 488 bim-dibema2-7cmc-pms  
 489 gua-35thima2-thecl-es  
**25** 490 bhs-pipa2-4phaz-es  
 491 2py-dibema2-phaz-es  
 492 bim-apma2-dmaphec-es  
 493 bim-edia2-phec-es  
 494 2py-dibema2-3bec-es  
**30** 495 bhs-35thima2-mmphc-es  
 496 gua-apma2-phec-es  
 497 bim-bam2-amec-es  
 498 gua-apma2-amec-es  
 499 bhs-35thima2-7cmc-es  
**35** 500 bhs-me25thima2-thecl-es  
 501 bhs-dibema2-7cmc-es  
 502 gua-hexa-4pec-es  
 503 bim-bam2-3bec-es  
 504 bhs-pipa2-3ipec-es  
**40** 505 2py-apma2-4bec-es  
 506 dimethylpym-35thima2-7cmc-es  
 507 bhs-bam2-phec-es  
 508 bhs-dibema2-3bec-ms  
 509 bhs-35thima2-3bzlaz-es  
**45** 510 gua-penta-7cmc-es  
 511 bhs-a23thima2-thecl-es  
 512 clim-a23thima2-4pec-es

11.000

513 bhs-me42thiaz2-3bec-es  
514 bhs-35thima2-phaz-es  
515 bhs-a24thima2-4pec-es  
516 bhs-a23thima2-phaz-es  
**5** 517 bhs-bam2-thece-s  
518 2py-35thima2-mpphec-es  
519 bhs-dibema2-dbc-es  
520 2py-35thima2-3bec-pms  
521 2py-a24thima2-phaz-es  
**10** 522 gua-aaf-7cmc-es  
523 gua-me42thiaz2-phec-es  
524 bim-a23thima2-pipmaz-es  
525 bim-a24thima2-7cmc-es  
526 im -bam2-3bec-es  
**15** 527 bhs-a24thima2-cpec-es  
528 bim-bam2-phaz-es  
529 2py-apma2-mophaz-es  
530 bim-pipmaz2-7cmc-es  
531 gua-a23thima2-mpphec-es  
**20** 532 2py-a23thima2-3bec-as  
533 gua-pyma2-4pec-es  
534 2py-pipa2-phaz-es  
535 2py-edia3-3bec-es  
536 mam2py-a23thima2-3bec-es  
**25** 537 2py-a24thima2-3ipece-s  
538 2py-aof-phaz-es  
539 gua-hexa-7cmc-es  
540 bhs-a23thima2-3bec-ps  
541 bim-a24thima2-4pec-pms  
**30** 542 bim-aaf-4pec-es  
543 bhs-pipa2-thece-s  
544 pippy-dibema2-7cmc-es  
545 gua-pipa2-thece-s  
546 bhs-bam2-7cmc-es  
**35** 547 gua-bam2-4pec-es  
548 bim-aepi2-4pec-es  
549 2py-prodia2-phaz-es  
550 2py-a23thima2-phaz-es  
551 bim-35thima2-4pec-ms  
**40** 552 bim-dibema2-4pec-mals  
553 bhs-a24thima2-thece-ms  
554 bim-42thiaz2-phec-es  
555 2py-a24thima2-phaz-ps  
556 bim-aof-phec-es  
**45** 557 2py-a23thima2-pymaz-es  
558 gua-a23thima2-mophaz-es  
559 thpym-apma2-7cmc-es

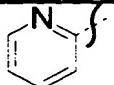
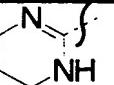
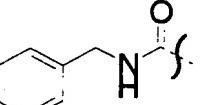
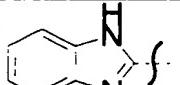
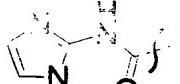
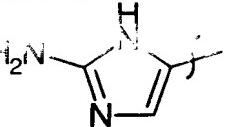
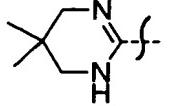
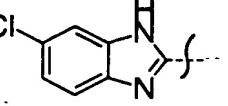
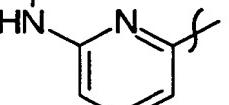
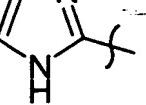
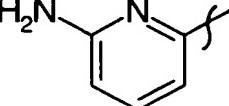
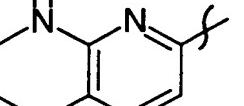
M 03.11.00

560 bim-bam2-3ipec-es

561 pippy-bam2-phaz-es

562 bim-dibema2-4pec-es

In der vorstehenden Liste werden die folgenden Abkürzungen für  
 5 die Bausteine A, E, G und L verwendet.

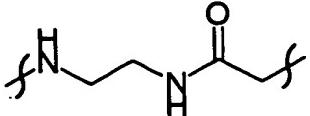
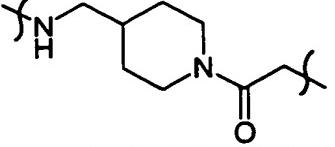
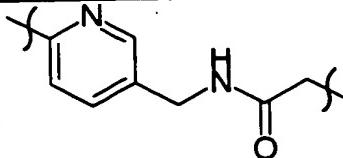
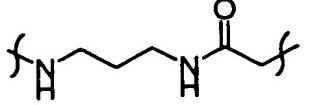
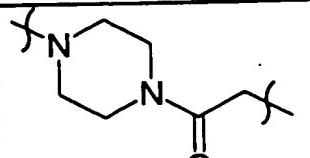
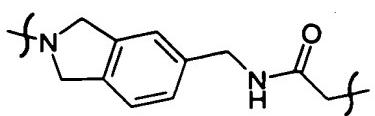
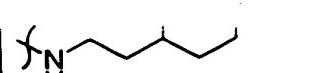
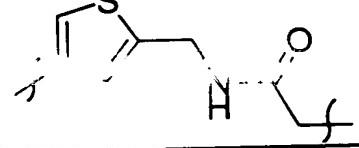
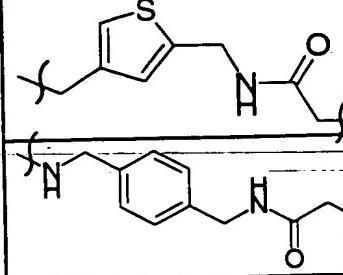
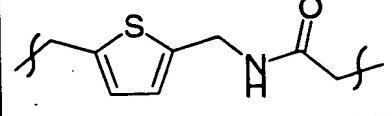
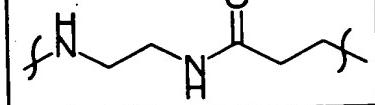
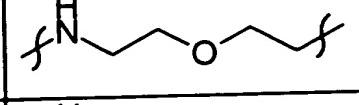
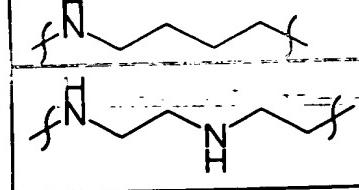
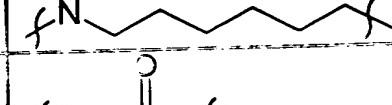
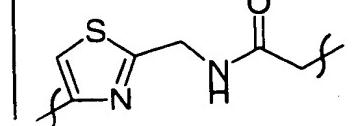
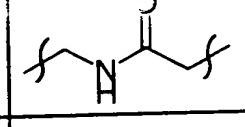
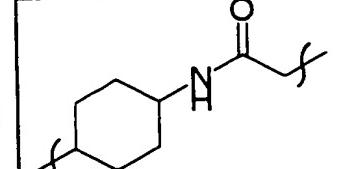
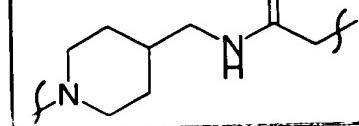
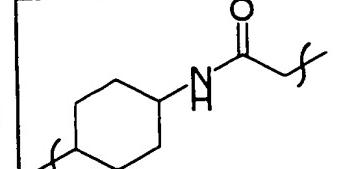
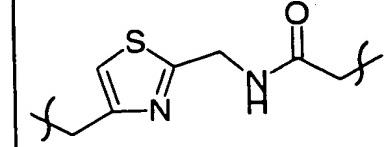
<b>A =</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>A =</b>	<b>Abkürzung</b>
	2py		thpym
	dhim		bhs
	bim		gua
	imns		amim
	dimethpym		clim
	mam2py		im
	am2py		pippy

35

40

45

62

$E =$	Abkürzung	$E =$	Abkürzung
	edia2		mepipe2
	pyma2		prodia2
	pipa2		inda2
	add2?		35thima2
	me35thima2		me25thima2
	edia3		aof
	buta		hexa
	aaf		mea2
	chex2		pipeme2
	chex2		me42thiaz2

$E =$	Abkürzung	$E =$	Abkürzung
5	bam2		a23thima2
10	apma2		a24thima2
15	pdagk		

Die Bindung von Strukturelement G zu Strukturelement L soll in  
**15** Verbindung mit L = as als Doppelbindung verstanden werden.

$G =$	Abkürzung	$G =$	Abkürzung
20	4phaz		phaz
25	3bzlaz		pymaz
30	mophaz		3ipec
35	pipmaz		phec
40			

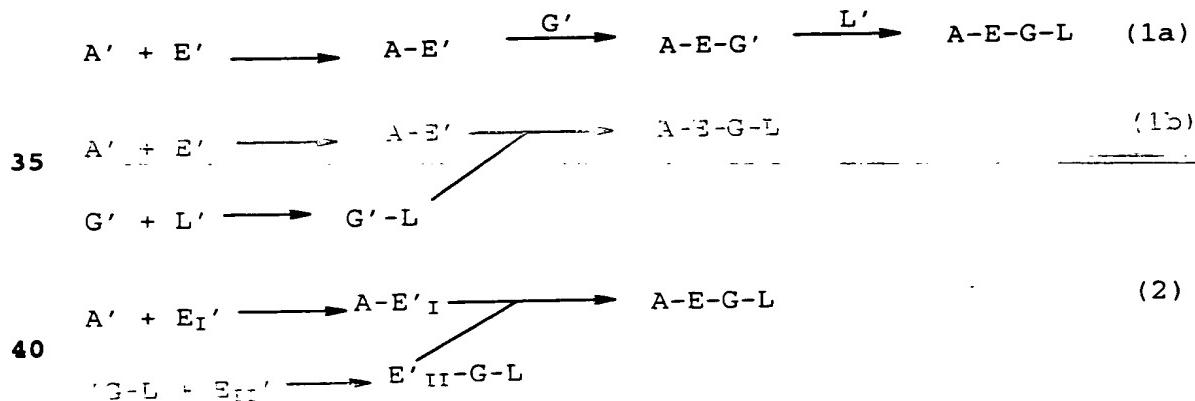
G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
5	cpec		ppec
10	mpphec		mmphec
15	amec		amaz
20	dbc		4bec
25			
30	pclphec		dmaphec
35	thec		4pec

$G =$	Abkürzung	$G =$	Abkürzung
5	mmophec	10	pmophec
15	3bec	10	7cmc

$L =$	Abkürzung	$L =$	Abkürzung
20	es	20	ps
25	gs	25	ms
30	pms	30	nes
35	f2es	35	as
40	mals		

- Die Verbindungen der Formel I und die zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich generell nach dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie herstellen, wie es in Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl (Hrsg.), "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Taylor (Hrsg.), "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Wiley & Sons, New York, oder March "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley & Sons, beschrieben ist. Weitere Herstellungsmethoden spezieller funktioneller Gruppen sind auch in R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989 beschrieben, insbesondere die Herstellung von Alkenen, Alkinen, Halogeniden, Aminen, Ethern, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Carbonsäuren, Estern, Amiden und Säurechloriden.
- 15 Generell sind Synthesen der Verbindungen der Formel I auf verschiedenste Weise möglich (Schema 1). Die Verknüpfung der entsprechend aktivierten oder gegenüber den Strukturelementen A, E, G oder L modifizierten Einzelbausteine A' E' G' oder L' kann in beliebiger Reihenfolge erfolgen (Gleichungen 1a+b). Auch ist
- 20 die Verknüpfung von Teilbausteinen entsprechend Gleichung 2 möglich, so daß der Aufbau der Moleküle auch zwischen Teilen eines Strukturelements erfolgen kann, beispielsweise zwischen E<sub>I</sub> und E<sub>II</sub>. Das Symbol " ' " steht bei einem Baustein oder Teilbaustein für einen aktivierten Baustein oder Teilbaustein oder für ein
- 25 Strukturelement, das aufgebaut wird, bzw. einen Baustein der Teilstrukturelemente enthält die beim Aufbau der Verbindungen der Formel I wieder abgespalten werden, wie beispielsweise Abgangsgruppen.

### 30 Schema 1



Bei diesen Reaktionen ist zu berücksichtigen, daß eventuell vorhandene Schutzgruppen in den Teilbausteinen nötig sein können, die vorher in das Molekül eingeführt und nach den kritischen Schritten abgespalten werden müssen. Eine Übersicht der Schutz-

gruppen, ihrer Einführung, Stabilität und Abspaltung ist im Th. Greenes "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley & Sons, New York 1991 gegeben. Die Aktivierung der Bausteine im Sinne der gewünschten Reaktion ist in der Regel durch eine Reihe von 5 Reagenzien möglich.

Sofern nicht anders angegeben sind sämtliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien käuflich, oder lassen sich aus käuflich erhältlichen Vorprodukten nach gängigen oder speziellen literaturbe- 10 kannten Methoden (Beilstein) herstellen.

Als Lösungsmittel können alle gängigen inerten Lösungsmittel verwendet werden wie z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasser- 15 stoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlen- stoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder 20 -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; Pyridin, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon; Nitrile wie Acetonitril 25 oder Propionitril; Wasser, Gemische der genannten Lösungsmittel oder bedingte Mischungen wie fluororganische Phasen in Verbindung mit oben genannten Lösungsmitteln.

Die Synthese von Verbindungen der Formel I kann entweder nach 30 "klassischer" Methode in Lösung oder an einem polymeren Träger durchgeführt werden, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet werden, wie sie für die jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

35 Synthesen der Bausteine G' sind z. B. in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Band 50, "Bicyclic Diazepines" oder Band 43, "Azepines", Wiley & Sons, New York 1991 zu finden. Um die Breite der möglichen Anwendung zu demonstrieren, sind 40 im folgenden exemplarisch Literatursynthesen verschiedener substituierter, aromatischer und heteroaromatischer Azepinone und Diazepinone aufgelistet:

- J. Med. Chem. 39 (1996) 3539; Chem. Pharm. Bull 35 (1987) 3182;
- J. Heterocycl. Chem. 8 (1971) 231; J. Org. Chem. 29 (1964) 1998;
- 45 J. Org. Chem. 30 (1965) 2100; Synth. Comm. 23 (1993) 895; Heterocycles 42 (1996) 83; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 435; Aust. J. Chem. 43 (1990) 355; Chem. Ber. 87 (1954) 1811; Farmaco Ed.

68

Sci. 30 (1975) 237; J. Heterocycl. Chem. 16 (1979) 213; Tetrahedron Lett. 32 (1991) 2469; Chem. Het. Compd. 26 (1990) 956; Arch. Pharm. 324 (1991) 141; Tetrahedron Lett. 1973, 1193; J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 4719; J. Org. Chem. 50 (1985) 1426; Liebigs Ann. 1985, 1099; J. Org. Chem. 64 (1999) 4411; Tetrahedron Lett. 29 (1988) 1071; Tetrahedron Lett. 1965, 1071; Tetrahedron 22 (1966) 1201

In Schema 2 ist die Anwendung solcher Fragmente für den Fall der Benzodiazepinone gezeigt. Diese lassen sich beispielsweise mit Bromessigsäureestern zweifach alkylieren (J. Org. Chem. 1949, 14, 1099.; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1010), wobei orthogonal spaltbare Diester wie in ST-7 zugänglich sind. Diese lassen sich beidseitig spalten und mit Fragmenten A-E<sub>I</sub>' umsetzen, wie hier für ein Beispiel gezeigt ist. Nach der Abspaltung eventueller Schutzgruppen werden Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel I (hier: ST-9) erhalten. Mit ST-7 wird demonstriert, wie der Einbau des Elements 7 in beiden Orientierungen erfolgen kann, indem wahlweise beide Carbonsäuren für die Verlängerung eingesetzt werden. In Schema 2 wird auch demonstriert, wie nach Einführung einer Schutzgruppe SG<sub>1</sub> die selektive Alkylierung des Amidstickstoffs zu Verbindungen des Typs ST-7a gelingt, was nach Abspaltung der Schutzgruppe SG<sub>1</sub> die Möglichkeit eröffnet, mit geeigneten Fragmenten R<sup>4</sup>-X<sub>1g</sub> (unter anderen Halogenide, Alkoxy-sulfonsäureester, Carbonsäuren in aktivierter Form, Sulfonsäurechloride, Isocyanate, Chlorameisensäureester, wobei X<sub>1g</sub> = Abgangsgruppe) die Verbindungen der Formel I aufzubauen (ST-8).

30

35-

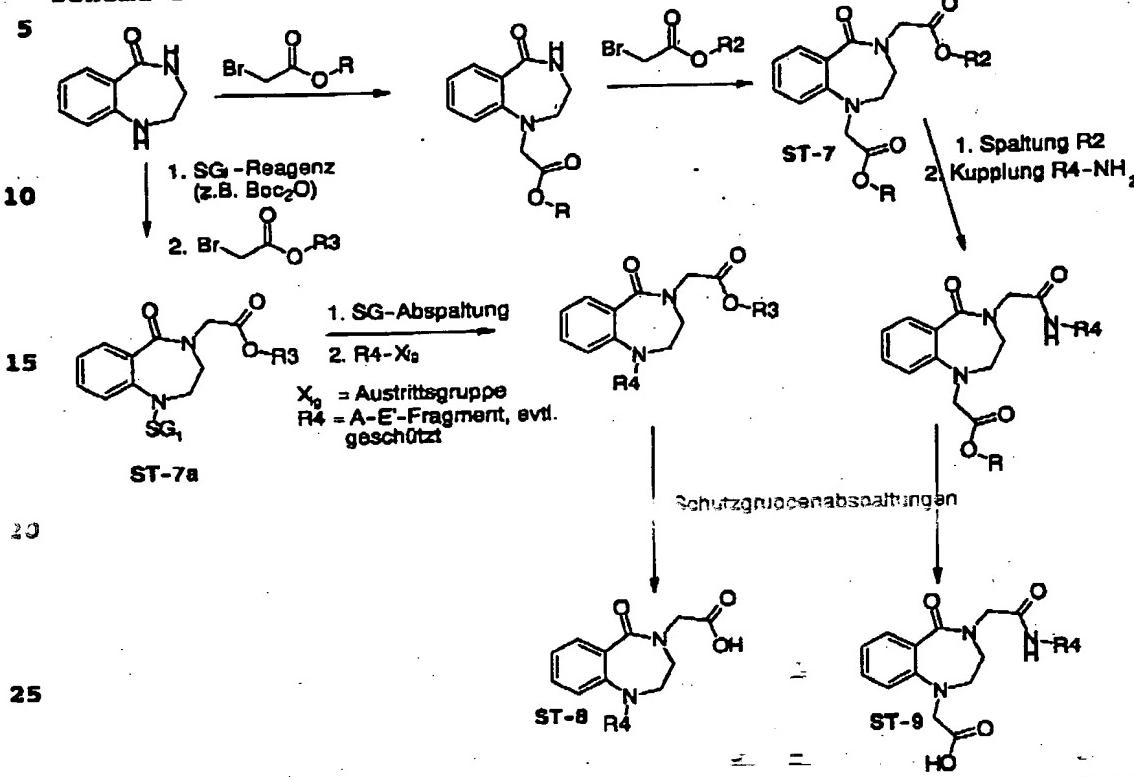
40

45

68

Chlorameisensäureester, wobei  $X_{1g}$  = Abgangsgruppe) die Verbindungen der Formel I aufzubauen (ST-8).

### **Schema 2**



Datum 14.06.00 11:

70

1100 1100

Die Verknüpfung der Bausteine G mit den benachbarten Fragmenten kann beispielsweise auch durch Wittig-/Horner-Reaktionen (ausgehend von Ketonen) erfolgen. Dadurch werden Strukturen des Typs 5  $W_G = I_{WG2}$  bis  $I_{WG4}$  zugänglich (Schema 3, ST-10a-c). Eine Synthese von Ethern wird nach Reduktion des Ketons, beispielsweise mit  $\text{NaBH}_4$  (H. O. House, "Modern synthetic Reactions", Benjamin, NY 1972, S. 42) und Alkylierung des Alkohols mit geeigneten Elektrophilen ermöglicht (ST-11). Die Durchführung der reduktiven 10 Aminierung des Ketons, beispielsweise mit  $\text{NaBH}_3(\text{CN})$  oder  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1039) führt zu Aminen (ST-12).

15



20

25

30

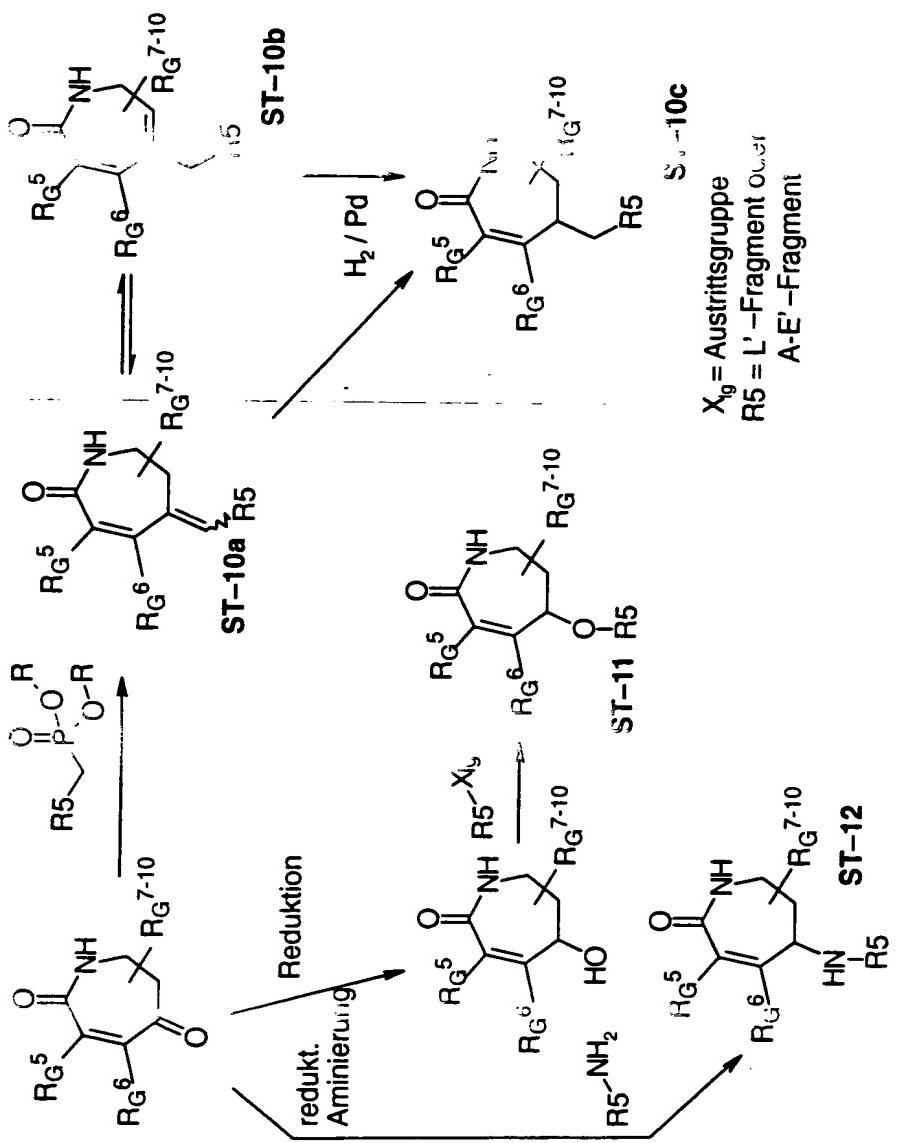


35

40

45

Schema 3



Die Synthese der benötigten Bausteine oder Fragmente L' oder E' erfolgt nach den schon erwähnten generellen Methoden der organischen Chemie. Die Synthese einiger dieser Bausteine ist exemplarisch im experimentellen Teil beschrieben. Für den Fall, daß die Fragmente Q<sub>E</sub> bzw. X<sub>E</sub> für einen Hetaryl-Rest stehen, so sind die verwendeten Bausteine entweder käuflich oder nach dem Fachmann bekannten Methoden zugänglich. Eine Vielzahl Herstellungsmethoden sind in Houben-Weyls "Methoden der organischen Chemie" ausführlich beschrieben (Bd. E6: Furane, Thiophene, Pyrrole, Indole, Benzothiophene, -furane, -pyrrole; Bd. E7: Chinoline, Pyridine, Bd. E8: Isoxazole, Oxazole, Thiazole, Pyrazole, Imidazole und deren benzoannellierte Vertreter, sowie Oxadiazole, Thiadiazole und Triazole; Bd. E9: Pyridazine, 15 Pyrimidine, Triazine, Azepine und deren benzoannelierte Vertreter sowie Purine).

Die Synthese der Peptidketten und Fragmente A' bzw. die Verknüpfung derselben mit den Elementen R-E' (wobei R wahlweise für einen Teil oder den ganzen Rest des Moleküls entsprechend der allgemeinen Formel I steht) erfordert z. Teil die Durchführung nicht allgemein bekannter jedoch literaturbeschriebener Methoden, die daher hier Erwähnung finden sollen. Einige Methoden finden beispielsweise auch in der Patentanmeldung WO 9708145 Erwähnung.

25 Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

Für die Synthese und Verknüpfung der Fragmente A' an die Fragmente E' oder E<sub>I</sub>' lassen sich Fragmente oder Teilfragmente E' bzw. E<sub>I</sub>', E'-G' bzw. E<sub>I</sub>'-G' oder E'-G-L bzw. E<sub>I</sub>'-G-L der allgemeinen Struktur **ST-13a-b** verwenden (Schema 4). Das Nitril in **ST-13b** dient dabei z. B. als Vorläufer für Amine, Imine, Amidine, Amide, Carbonsäuren oder N-haltige Heterozyklen. Bevorzugt wird das Nitril in der Synthese als Amin-, Amidin- oder Heterozyklennitril eingesetzt. Aus den Aminen (**ST-13a** und Produkte der vorläufer eingesetzt. Aus den Aminen (**ST-13a** und Produkte der Nitrilreduktion aus **ST-13b**) lassen sich z. B. Aminoheteroaromaten, speziell Aminopyridine; Aminopyrimidine; Aminoazatetrahydrochinoline; Aminoimidazole, -benzimidazole sowie -azabenzimidazole; Harnstoffe; Thioharnstoffe oder Guanidine herstellen.

40

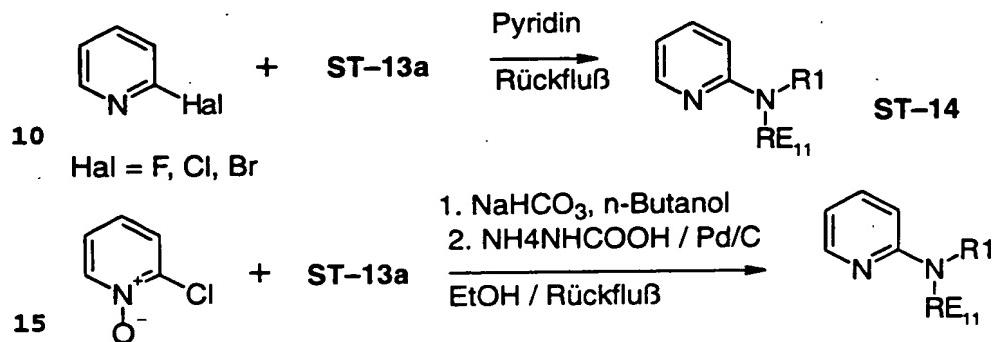
### Schema 4



73

Beispiele für die Umsetzung der Amine ST-13a zeigt Schema 5. (Blakemoore et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1987 (22) 2, 91-100, Misra et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994 4 (18), 2165-2170).

## 5 Schema 5



R1 = Fragment oder Teilfragment E', E'-G', oder E'-G-L

Verschiedene Guanidin- und Amidinderivate lassen sich nach den in Schema 6 beispielhaft an den Umsetzungen von ST-13a gezeigten Methoden herstellen (*Synlett* 1990, 745, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497, *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 6, 1185-1208; *Bioorg. Med. Chem.* 1998, 1185, oder *Synth. Comm.* 1998, 28, 741-746, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1103-1106, Anmeldungen US 3202660, WO 9708145)

25

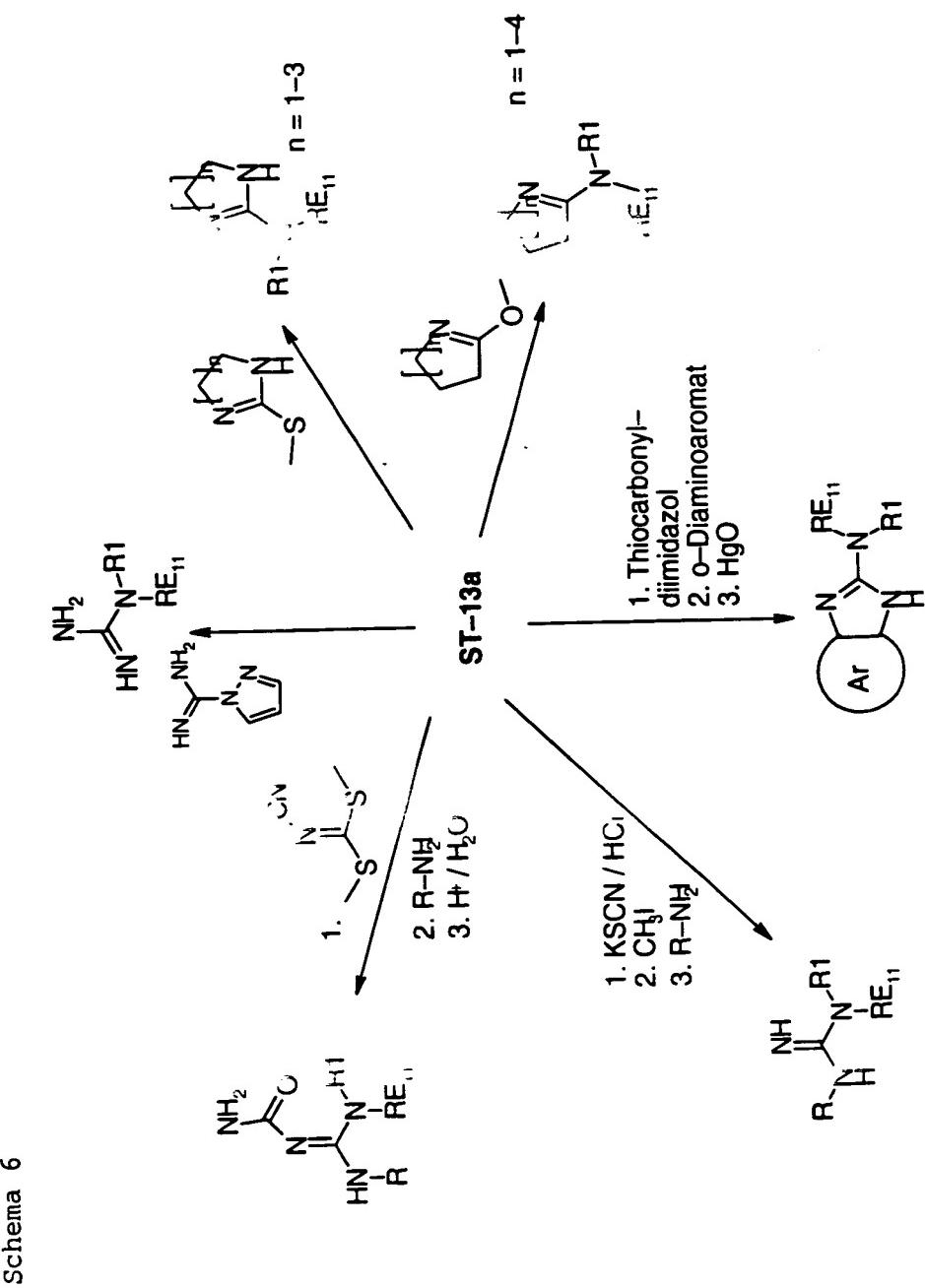
30

35

40

45

M 00 · 11 · 00

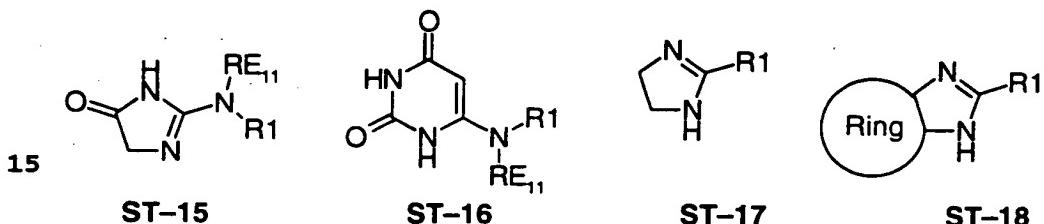


Schema 6

M03-11-00

Die folgende Gruppierungen und Teilfragmente A' oder A'-R1 lassen sich z. B. nach literaturbekannten Methoden herstellen: **ST-15** (*Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991, 63, 283-293), **ST-16** 5 (*Heterocycles* 1998, 15 N'-1, Spec. Issue, 341-344; WO 9736859), **ST-17** (*Synthesis* 1981, 963-965, *Synth. Comm.* 1997, 27 (15), 2701-2707), **ST-18** (*J. Org. Chem.* 1991, 56 (6), 2260-2262) (Schema 7).

## 10 Schema 7



21 : Fragen an das Teilfragment 3.2.1 oder 3.2.2

**20** Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Strukturelements der Formel I<sub>GL</sub>.

-G-L I<sub>GL</sub> -

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden

Weiterhin betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I<sub>IV</sub>.

**30** Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung der Formel I.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch direkten Kontakt mit dem betroffenen Gewebe eingebracht werden.

40 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe

45

76 :::: :: : : : : :: :: :: :: ::

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden 5 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien 10 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

15 Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von immunitären und allergischen Krankheiten verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I binden an Integrinrezeptoren. Sie eignen sich deshalb vorzugsweise als Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen ein Integrinrezeptor involviert ist, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt ist.

Unter Integrinrezeptorliganden werden Agonisten und Antagonisten verstanden.

30 Unter einer überhöhten oder erniedrigten Wechselwirkung wird sowohl eine überhöhte oder erniedrigte Expression des natürlichen Liganden oder und/oder des Integrinrezeptors und damit eine überhöhte oder erniedrigte Menge an natürlichen Liganden oder und/oder Integrinrezeptor oder eine erhöhte oder erniedrigte 35 Affinität des natürlichen Liganden an den Integrinrezeptor verstanden.

Die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden ist dann gegenüber dem Normalzustand fehlreguliert, also 40 überhöht oder erniedrigt, wenn diese Fehlregulierung nicht dem physiologischen Zustand entspricht. Eine erhöhte oder erniedrigte Wechselwirkung kann zu pathophysiologischen Situationen führen.

Die Höhe der Fehlregulierung die zu einer pathophysiologischen  
45 Situation führt ist vom individuellen Organismus und vom Ort und  
der Art der Erkrankung abhängig.

77

Bevorzugte Integrinrezeptoren, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verwendet werden können, sind die  $\alpha_5\beta_1$ -,  $\alpha_4\beta_1$ -, gPIIb $\beta_3$ -,  $\alpha_v\beta_5$ - und  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptoren.

- 5 Besonders bevorzugt binden die Verbindungen der Formel I an den  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und können somit besonders bevorzugt als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist, verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung folgender Krankheiten verwendet:

- 15 Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation),

akutes Nierenversagen,

- 20 Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Angiopathien oder Retinopathie oder rheumatische Arthritis,

- 25 Blutplättchen vermittelter Gefäßverschluß, arterielle Thrombose, Schlaganfall, Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall,

- 30 Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese),

Osteoporose (Knochenresorption nach Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix),

- 35 Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcemie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Wundheilung, Herzinsuffizienz, Kongestives Herzversagen CHF, sowie bei

- 40 anti-viraler, anti-mykotischer, anti-parasitärer oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung).

Vorteilhafterweise können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mindestens einer weiteren Verbindung verabreicht werden, um in einer Reihe von Indikationen eine verbesserte Heilwirkung zu erreichen. Diese weiteren Verbindungen können den gleichen oder einen anderen Wirkmechanismus wie die Verbindungen der Formel I aufweisen.

Die Arzneimittelzubereitungen können daher neben den Verbindungen der Formel I und den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der nachstehenden 10 Gruppen ausgewählt, enthalten.

Gruppe 1:

- Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Lysinacetylsalicylat, Pilacetyl, Dipyridamol, Abciximab, Thromboxane-Antagonisten, Fibrinogen-Antagonisten, wie beispielsweise Tirofiban oder Inhibitoren der ADP-Induzierten Aggregation wie beispielsweise Ticlopidin oder Clopidogrel,
- Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, wie beispielsweise Inhibitoren von IIa, Xa, XIIa, IXa oder VIIa, Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen und Selectin-Antagonisten

25

zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschluß oder Thrombose, oder

Gruppe 2:

- Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb/IIIa-Antagonisten, Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren oder ADP-Rezeptor-Antagonisten, Serin-Protease Inhibitoren, Fibrinogen-senkende Verbindungen,
- Selectin-Antagonisten, Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration, Fibrinolyse-modulierende Verbindungen, wie beispielsweise Streptokinase, tPA, Plasminogenaktivierungs-Stimulantien, TAFI-Inhibitoren, XIIa Inhibitoren oder PAI-1-Antagonisten, Inhibitoren von Komplementfaktoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Tyrosinkinase-Inhibitoren,
- Antioxidantien und Interleukin 8 Antagonisten

79

zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder

Gruppe 3:

Endothelinantagonisten,

5 ACE-Inhibitoren,

Angiotensinrezeptorantagonisten,

Endopeptidase Inhibitoren,

Beta-Blocker,

Kalziumkanal-Antagonisten,

10 Phosphodiesterasenhemmer und

Caspaseinhibitoren

zur Behandlung von kongestiven Herzversagen, oder

15 Gruppe 4:

Thrombininhibitoren,

Inhibitoren des Faktors Xa,

Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,

wie beispielsweise Heparin oder niedermolekulare Heparine,

20 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder

-aggregation, wie beispielsweise GPIIb-IIIa-Antagonisten oder

Antagonisten der durch vWF oder GPIb vermittelten Blut-

plättchenadhäsion und Aktivierung,

Endothelinrezeptor-Antagonisten,

25 Stickstoffoxidsynthasehemmer,

CD44-Antagonisten,

Selectin-Antagonisten,

MCP-1-Antagonisten,

Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,

30 Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten

Zellantwort und

Antioxidantien

zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stent-

35 implantation, oder

Gruppe 5:

Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten

Zellantwort,

40 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,

Inhibitoren von MMPs,

Selectin-Antagonisten,

Endothelin-Antagonisten,

ACE-Inhibitoren,

45 Angiotensinrezeptor-Antagonisten und

Glycosilierungshemmer oder AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten Ihrer Rezeptoren, wie beispielsweise

80

RAGE,

zur Behandlung von diabetischen Angiopathien oder

**5 Gruppe 6:**

fettsekkende Verbindungen,

Selectin-Antagonisten,

Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1

Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,

**10 Inhibitoren von MMPs,**

Endothelinantagonisten,

Apolipoprotein AI-Antagonisten,

Cholesterol-Antagonisten,

HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,

**15 ACAT Inhibitoren,**

ACE Inhibitoren,

Angiotensinrezeptorantagonisten,

Proteinkinase C-Inhibitoren,

**20 Kalzium-Kanal-Antagonisten,**

LDL-Rezeptor-Funktionsstimulatien,

Antioxidantien-

LCAT-Mimetika und

Freie Radikal-Fänger

**25**

zur Behandlung von Atherosklerose oder

**Gruppe 7:**

cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,

**30 Verbindungen die die Proliferation inhibieren, wie beispielsweise**

Kinaseinhibitoren und

Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs

zur Behandlung von Krebs... vorzugsweise zur Inhibition von Tumor-

**35 wachstum oder -metastase, oder****Gruppe 8:**

Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,

Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie, wie beispielsweise

**40 Östrogen- oder Progesteron-Antagonisten,**

Rekombinantes humanes Wachstumshormon,

Bisphosphonate, wie beispielsweise Alendronate

Verbindungen zur Calcitonintherapie,

Calcitoninstimulatien,

**45 Kalzium-Kanal-Antagonisten,**Knochenbildungsstimulatien, wie beispielsweise Wachstumsfaktor-  
agonisten,

81

Interleukin-6-Antagonisten und  
Src Tyrosinkinase-Inhibitoren

zur Behandlung von Osteoporose oder

5

Gruppe 9:

TNF-Antagonisten,

Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,

Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,

10 Komplementinhibitoren,

Immunosuppressiva,

Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten und

Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren

15 zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder

Gruppe 10:

Collagenase

PDGF-Antagonisten und

20 MMPs

zur verbesserten Wundheilung.

Unter einer Arzneimittelzubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und

25 mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, wird eine kombinierte Verabreichung mindestens einer der Verbindungen der Formel I mit mindestens einer weiteren Verbindung jeweils ausgewählt aus einer der vorstehend beschriebenen Gruppen und

30 gegebenenfalls Arzneimittelhilfstoffen, verstanden.

Die kombinierte Verabreichung kann durch ein Stoffgemisch, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,

35 abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, aber auch räumlich und/oder zeitlich getrennt erfolgen.

Bei der räumlich und/oder zeitlich getrennten Verabreichung

40 erfolgt die Verabreichung der Komponenten der Arzneimittelzubereitung, die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen ausgewählt aus einer der vorstehend erwähnten Gruppen räumlich und/oder zeitlich getrennt.

Zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stenting kann die Verabreichungen der Verbindungen der Formel I alleine oder in Kombination mit mindestens einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 4 lokal auf die betroffenen Stellen erfolgen. Auch 5 kann es vorteilhaft sein, die Stents mit diesen Verbindungen zu überziehen.

Zur Behandlung von Osteoporose kann es vorteilhaft sein, die Verabreichung der Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer 10 antiresorptiven oder Hormonaustausch-Therapie durchzuführen.

Die Erfindung betrifft demnach die Verwendung der vorstehend erwähnten Arzneimittelzubereitungen zur Herstellung von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung der vorstehend erwähnten kombinierten Arzneimittel-Abdeckungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

20

Blutplättchen vermitteltem vaskulärem Verschluß oder Thrombose bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 1,

Myokardinfarkt oder Schlaganfall

25—bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 2,

## kongestivem Herzversagen

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 3,

**30 Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 4,**

## diabetischen Angiopathien

Bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 5.

35

### Atherosklerose

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 6,

Krebs

40 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 7,

### Osteoporose

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 8,

## **45 Rheumatoider Arthritis**

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 9,

Wundheilung  
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 10.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Auswahl dieser Beispiele nicht limitierend ist.

I. Synthesebeispiele

I.A Vorstufen

10

Beispiel 1

tert-Butyl (2E/Z)-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-2-benzazepin-5-ylidene)ethanoat (1)

- 15 Zu einer Suspension aus 1.4 g NaH (50%ig, entölt) in 12 ml DMF wurde bei 0°C eine Lösung von 8.8 g (35 mmol) Diethylphosphonessigsäure-t-butylester in 12 ml DMF zugetropft und bis zum Auftreten eines klaren gelben Lösung nachgerührt. Anschließend wurden bei 0-5°C 25 ml einer DMF-Lösung von 5.2 g (29.7 mmol) 20 3,4-Dihydro-1H-2-benzazepin-1,5(2H)-dion (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5855) zugetropft und 3.5 h nachgerührt, wobei man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen ließ. Zur Aufarbeitung wurde in 300 ml kalte 5%ige NaCl-Lösung eingegossen, das ausgeschiedene Produkt 4x mit Essigester extrahiert, die vereinigten 25 Essigesterphasen mit 5%iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zu einem zähen gelben Öl rückstand eingeengt. Das E/Z-Gemisch wurde ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Hydrierung eingesetzt.

30 Beispiel 2

tert-butyl (1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl)-acetat (2)

- Eine Suspension von 2.5 g 10%iger Pd/C in 30 ml Ethanol wurde 35 vorhydriert, anschließend eine Lösung von Verbindung 1 in 80 ml Ethanol zugegeben und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme unter Normalbedingungen hydriert. Nach Absaugen und Auswaschen des Katalysators mit Ethanol wurde im Vakuum eingeengt, der ölige Rückstand in Diethylether gelöst und die beginnende Kristallisation durch Zugabe von n-Hexan vervollständigt. Nach Absaugen des Niederschlags und Nachwaschen mit n-Hexan wurden 6.8 g (83.4%, Stufe 1 und 2) weiße Kristalle, Fp 126-127°C, FAB-MS [M-H<sup>+</sup>]: 276, isoliert.

## Beispiel 3

[5-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl]essigsäure (3)

- 5 Zu einer Suspension aus 0.96 g NaH (60%ig, entölt) in 12 ml DMF wurde bei 0-3°C eine Lösung von 6.28 g (22.8 mmol) von Verbindung 2 in 25 ml DMF eingetropft und bis zum Auftreten einer klaren gelblichen Lösung nachgerührt. Anschließend wurden 3.7 g (23.1 mmol) Bromessigsäuremethylester bei 5-10°C zugegeben und 40 min 10 nachgerührt, wobei man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen ließ. Die Reaktionslösung wurde in kalte 5%ige NaCl-Lösung eingegossen, 3x mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit 5%iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingeengt.
- 15 Der zähe gelbe Ölrückstand wurde direkt in die nachfolgende Verseifung eingesetzt.

Verbindung 3a wurde in 35 ml Dioxan gelöst und unter Rühen bei Raumtemperatur 23 ml 1n NaOH zugetropft. Nach 1 h wurde die 20 Reaktionslösung auf pH 7 eingestellt, das Dioxan im Vakuum weitgehend abdestilliert, mit Wasser verdünnt, mit 1 n NaOH auf pH 9 gebracht und mehrmals mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 n KHSO<sub>4</sub>-Lösung sauer gestellt (pH 2.5), die sich abscheidende Säure mit einem Ether/Essigester-Gemisch (4/1) 25 extrahiert, die organische Phase mit 0.5%iger KHSO<sub>4</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der zähe, ölige Rückstand wurde in einem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ether-Gemisch (1/1) gelöst, im Vakuum eingeengt und durch Zusatz von wassergesättigtem n-Hexan zur Kristallisation gebracht. Nach 30 Absaugen und Auswaschen mit n-Hexan verblieben 5.2 g (68%, bezogen auf Stufe 3a) und b) weiße Kristalle; Fp 135-137°C, FAB-MS [M-H<sup>+</sup>]: 334.

## Beispiel 4

35: N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydrochlorid) (4)

- a) Zu einer Lösung von 24,5 g Thiocarbonyldiimidazol und 1,56 g Imidazol in 600 ml CH<sub>3</sub>CN wurden bei 0°C 20 g tert-Butyl-4-40 aminobenzylcarbamat (89,97 mmol) - gelöst in 100 ml CH<sub>3</sub>CN - zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 19,5 g 1,2-Phenyldiamin zugesetzt und erneut 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, 7x mit 10 % 45 Citronensäure- und 2x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (31,78 g; brauner Schaum) wurde direkt ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt; ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 373,15.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 9.5 und 9.05 (je s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15, 6.95, 6.75, 6.60 (je m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.35 (s, 9H).

- 5 b) Rohprodukt 4a wurde zusammen mit 36,7 g  $\text{HgO}$  (gelb) und 0,4 g Schwefel in 750 ml Ethanol gelöst und 2 h auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend zweimal über Celite filtriert und zur Trockene eingedampft; 20,7 g, ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 339,15.
- 10 c) 7 g des Rohprodukts 4b wurden in 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt, 35 ml HCl in Diethylether (ges. bei 0°C) zugesetzt und 2 h bei RT nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen und getrocknet.  
 15 5,1 g brauner amorfer Feststoff; ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 339,15  
 $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 11.6 (s breit, 1H), 8.4 (s breit, 3H), 8.25 (s breit, 1H), 7.65 und 7.55 (je d, 2H), 7.45 und 7.3 (je m, 2H), 4.19 (m, 2H).

#### Beispiel 5

##### N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-N'-benzylharnstoff (5)

- 25 a) 4-Aminobenzylamin (10,0 g, 81,85 mmol) in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit Triethylamin (6,8 g, 67,12 mmol) und dann bei 0°C mit Di-t.Butyldicarbonat (18,6 g, 85,0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C und dann 2 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml einer 1 % wäßrigen Citronensäure-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase 2 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) nachextrahiert. Erneutes Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen ergaben einen Feststoff, der mit wenig Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet wurde.  
 35 13,0 g; ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+-t\text{Bu}]$  = 167,05.  
 $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.04 (2H, d), 6.61 (2H, d), 4.78 (1H, s br.), 4.17 (2H, d), 3.67 (2H, s br.), 1.46 (9H, s).
- 40 b) Zu einer Lösung des geschützten Amins 5a (4,0 g, 17,99 mmol) und Triethylamin (1,82 g, 18,0 mmol) in 220 ml Toluol/DMF 10:1 wurde unter Eiskühlung Benzylisocyanat (2,40 g, 18,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Ein Teil des gebildeten Harnstoffs konnte direkt als Niederschlag abfiltriert und getrocknet werden.

86

Das Filtrat wurde 2x mit H<sub>2</sub>O verdünnter Weinsäure bis pH 3 und erneut 2mal mit H<sub>2</sub>O bis pH 5 gewaschen, die organische Phase dann getrocknet und eingedampft. Insgesamt wurden so 6,0 g erhalten; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>-tBu] = 300,15.

5

- c) Der so erhaltene Harnstoff 5b wurde in 90 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt, bei 0°C TFA (2,24 g, 196,25 mmol) - gelöst in 90 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - zugetropft. Nach 3 h wurden erneut 1 ml TFA zugegeben, dann über Nacht bei RT gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1 ml TFA wurden noch 5 h gerührt, dann die Mischung auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die Wasserphase wurde mit 2n NaOH-Lösung basisch gestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) extrahiert. Der unlösliche Anteil zwischen den Phasen wurde abfiltriert und getrocknet.  
15 4 g; ESI-MS [2M+H<sup>+</sup>] = 511,35.  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.52 (1H, s), 7.39-7.07 (9H, m), 6.62 (1H, t), 4.27 (2H, d), 3.61 (2H, s).

### I.B Verbindungen der Formel I

20

#### Beispiel I

tert-butyl [2-(2-{[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl]-acetat (I)

25

Zu 0,87 g (2,6 mmol) Verbindung 3 und 0,73 g (2,6 mmol) N-[4-Aminomethyl]phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin-hydrochlorid 4 in 12 ml DMF wurden bei 0°C 0,52 g (5,2 mmol) N-Methylmorpholin zugetropft, anschließend innerhalb 20 min 0,85 g (2,6 mmol) TOTU portionsweise eingetragen und 1 h bei 0°C nachgerührt. Die braune Reaktionslösung wurde in Eiswasser eingegossen, der bräunlich amorphe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 70 ml Essigester gelöst, 4x mit 5%iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, zuletzt mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zu einem 35 braunen, amorphen Rückstand eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9/1) verblieben 0,54 g (38 %) amorphes Pulver; FAB-MS [M-H<sup>+</sup>]: 554.

#### Beispiel II

40 [2-(2-{[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl]essigsäure (II)

0,53 g (10 mmol) des t-Butylester aus Beispiel I wurden in einem Gemisch aus 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 ml Eisessig und 0,25 ml 45 Wasser gelöst, mit 7 ml 4n HCl in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde gegen Ende unter Zusatz von Toluol im Vakuum abdestilliert und der

Rückstand säulenchromatographisch (Eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige Essigsäure, 45/5/1) gereinigt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Digerieren mit Ether verblieben 0,42 g (84 %) amorphes Pulver; FAB-MS  $[\text{M}-\text{H}^+]$ : 498.

5

#### Beispiel III

*tert*-butyl (2-{2-[{(4-[(benzylamino)carbonyl]amino)benzyl]-amino]-2-oxoethyl}-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-yl)acetate (III)

10

130 mg (0,39 mmol) der Säure 3 werden in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bei 0°C 0,07 ml Hünig-Base und 77 mg EDC (0,4 mmol) zugegeben. Nach 1 h werden 100 mg Amin 5 in 10 ml DMF gelöst zugetropft und noch 1 h gerührt. Es werden 16 h bei Raumtemp. gerührt, die 15 Lösung dann eingeengt, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Wasser aufgenommen und mit 1 % Zitronensäure, 5 %  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird getrocknet und eingeengt (92 mg). ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 571.

#### Beispiel IV

20 (2-{2-[{(4-[(benzylamino)carbonyl]amino)benzyl]amino}-2-oxo-ethyl}-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-yl)acetic acid

40 mg (0,07 mmol) des Beispiels III werden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 h bei 0°C sowie 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es 25 wird eingeengt, mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  kodestilliert und getrocknet (31,8 mg). ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 515.

## II. Biologische Beispiele

30 Beispiel 1

### Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Assay

Zur Identifizierung und Bewertung von Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Liganden wurde ein Testsystem verwendet, das auf einer Kompetition zwischen dem 35 natürlichen Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -Liganden Vitronectin und der Testsubstanz um die Bindung an Festphasen-gebundenes Integrin- $\alpha_v\beta_3$  basiert.

#### Durchführung

40

- Microtiterplatten beschichten mit 250 ng/ml Integrin- $\alpha_v\beta_3$  in 0,05 M  $\text{NaHCO}_3$  pH 9,2; 0,1 ml/well;
- Absättigen mit 1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,3 ml/well;

45 0,5 h/RT

88

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 5 - Testsubstanz in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 µl/well + 0 µg/ml bzw. 2 µg/ml human Vitronectin (Boehringer Ingelheim T007) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 µl/well; 1 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 10 - 1 µg/ml anti human Vitronectin Antikörper gekoppelt an Peroxidase (Kordia SAVN-APHRP) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,1 ml/well; 1 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 15 - 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
- Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
  - Messung der Absorption bei 450 nm
- 20 Integrin-α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>: Human-Placenta wird mit Nonidet solubilisiert und Integrin-α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> an einer GRGDSPK-Matrix affinitätsgereinigt (Elution mit EDTA). Verunreinigungen durch Integrin α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> und humanes Serumalbumin sowie das Detergens und EDTA werden durch Anionenaustauschchromatographie entfernt.

Assaypuffer: 50 mM Tris pH 7,5; 100 mM NaCl; 1 mM CaCl<sub>2</sub>; 1 mM MgCl<sub>2</sub>; 10 µM MnCl<sub>2</sub>

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und 30 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-Aacetat pH 4,9) mischen, dann Zusatz von 14,7 µl 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt (Konzentration des Liganden, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden). Dabei zeigte die Verbindung aus Beispiel II das beste Ergebnis.

#### Beispiel 2

#### Integrin α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub>-Assay

40 Der Assay basiert auf einer Kompetition zwischen dem natürlichen Integrin-α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> Liganden Fibrinogen und der Testsubstanz um Bindung an Integrin-α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub>.

**Durchführung**

- Microtiterplatten beschichten mit 10 µg/ml Fibrinogen (Calbiochem 341578) in 0,05 M NaHCO<sub>3</sub> pH 9,2; 0,1 ml/well;

**5**

- Absättigen mit 1 % BSA/PBS; 0,3 ml/well; 30 min/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/PBS

- 10** - Testsubstanz in 0,1 % BSA/PBS; 50 µl/well +  
200 µg/ml Integrin-α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> (Kordia) in 0,1 % BSA/PBS; 50 µl/well;  
2 bis 4 h/RT

- 3x Waschen wie oben

**15**

- biotinylierter anti Integrin-α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> Antikörper (Dianova CBL 130 B); 1:1000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 2 bis 4 h/RT

- 3x Waschen wie oben

**20**

- Streptavidin-Peroxidase Komplex (B.M. 1089153) 1:10000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 30 min/RT

- 3x Waschen wie oben

**25**

- 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat

- Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**30** - Messung der Absorption bei 450 nm

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-acetat pH 4,9) mischen, dann Zusatz von 14,7 µl 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**35**

In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt (Konzentration des Antagonisten, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden). Durch Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte im Integrin α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub>- und Integrin α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>-Assay kann die Selektivität der Substanzen bestimmt werden.

90

## Beispiel 3

## CAM-Assay

Der CAM (Chorioallantoinmembran) Assay dient als allgemein anerkanntes Modell zur Beurteilung der *in vivo* Aktivität von Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten. Er beruht auf der Inhibition von Angiogenese und Neovaskularisation von Tumorgewebe (Am. J. Pathol. 1975, 79, 597-618; Cancer Res. 1980, 40, 2300-2309; Nature 1987, 329, 630). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik. Das Wachstum der Hühnerembryo-Blutgefäße und des transplantierten Tumorgewebes ist gut zu verfolgen und zu bewerten.

## Beispiel 4

## Kaninchenaugen-Assay

15

In diesem *in vivo* Modell kann analog zu Beispiel 3 die Inhibition der Angiogenese und Neovaskularisation in Gegenwart von Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten verfolgt und bewertet werden. Das Modell ist allgemein anerkannt und beruht auf dem Wachstum der Kaninchengefäße ausgehend vom Rand in die Cornea des Auges (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 4082-4085; Science 1976, 193, 70-72). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik.

25-

30

35

40

45

1103.11.09

Integrinliganden

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrinrezeptoren, insbesondere als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend  
10 diese Verbindungen.

15

20

25

30

35

40

45